Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKELSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
A. NITSCHKE, TÜBINGEN
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

84. BAND, 1. HEFT
MIT 27 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 9. MAI 1960)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1960

Z. Kinderheilk.

Preis DM 25,80

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Dyckwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

84. Band

Inhaltsverzeichnis

1. Heft

Seite

Stickl, H., Die Herzbeteiligung bei Grippe. Experimentelle Studien über die Entstehung morphologischer Veränderungen des Myokards bei Grippe. Mit 7 Textabbildungen 1

Kintzel, H.-W., Leukocytenfunktionen bei Morbus haemolyticus neonatorum 18

Neu, W., Ergebnisse bei der Behandlung der fetalen Erythroblastose unter besonderer Berücksichtigung der Mortalität und Spätprognose 23

Wohlgemuth, B., Maligne Mischtumoren der kindlichen Leber. Mit 5 Textabbildungen 39

Albach, E., Hepatitiden bei Kindern mit komplementbindenden Coxsackie-Antikörper-Reaktionen 51

Knapp, K., Die Entwicklung des Frühgeborenenschädels als Reifekriterium. Mit 6 Textabbildungen 58

Lang, K., G. Oberhoffer u. H. P. R. Seeliger, Über Pilzbefunde im Stuhl und Urin unter antibiotischer Therapie. Mit 2 Textabbildungen 69

Stickl, H., Der Synergismus von Bakteriengift und Grippevirus. Experimentelle und klinische Beobachtungen 77

Lang, K., u. Ch. Kessler, Erfolgreiche Diätbehandlung bei Phenylketonurie. Mit 1 Textabbildung 84

Wallis, H., Psychopathologische Studien bei endokrin gestörten Kindern und Jugendlichen. III. Mitteilung. Hypophysärer Zwergwuchs und pubertas praecox sowie Schlußbetrachtung der mitgeteilten Beobachtungen. Mit 5 Textabbildungen 89

Dux, E., F. Gimesy und Th. Szabados: Schwere Blutungsneigung nach wiederholten Austauschtransfusionen. Mit 1 Textabbildung 118

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

BEHRINGWERKE AG.
MARBURG-LAHN
E. Behring

MH 27

Poliomyelitis
Diphtherie
Tetanus

Gleichzeitige Impfung mit

Tri-Virelon®

wirkt durch hohe Antigen-Konzentration
ist von guter lokaler Verträglichkeit

vermindert die Anzahl der
Einzelinjektionen

erleichtert die Organisation öffentlicher
und privater Impfprogramme

Packungen:
Ampullen zu 1 ml
Flaschen zu 15 ml

FARBWERKE HOECHST AG vormals Meister Lucius & Brüning FRANKFURT (M)-HOECHST
Abteilung »Behring-Präparate«

Im Sommer 1960 wird erscheinen:

Handbuch der inneren Medizin

Vierte Auflage

Herausgegeben von Professor Dr. G. v. BERGMANN †, Professor Dr. W. FREY, Oberhofen, Schweiz, und Professor Dr. H. SCHWIEGK, München

In neun Bänden. Jeder Band des Handbuches ist einzeln käuflich

Neunter Band

In sechs Teilen, die nur zusammen abgegeben werden

Herz und Kreislauf

Bearbeitet von O. H. ARNOLD, K.-D. BOCK, E. BUCHBORN, P. CHRISTIAN, W. DOERR, J. EBERL, B. FREUDENBERGER, G. FRIESE, F. GROSSE-BROCKHOFF, A. GRUNDNER-CULEMANN, H. HARTERT, M. HOLZMANN, H. JAHRMÄRKER, K. KAISER, H. KLEPZIG, R. KNEBEL, J. E. KRUMP, H.-G. LASCH, A. LINKE, A. J. LINZBACH, F. LOOGEN, K. MATTHES, K. MECHELKE, J. MOELLER, K. MUSSHOFF, H. REINDELL, G. RIECKER, A. SCHAEDE, G. SCHIMERT, W. SCHIMMLER, P. SCHÖLMERICH, H. SCHWALB, H. SCHWIEGK, M. STAMMBERGER, W. ULMER, D. WITTEKIND, E. WOLLHEIM, J. ZISSLER

Mit etwa 1700 zum Teil farbigen Abbildungen. Etwa 7500 Seiten Gr.-8°. 1960.

Vorbestellpreis gültig bis zum Erscheinen Ganzleinen DM 1096,—

Endgültiger Ladenpreis nach Erscheinen Ganzleinen DM 1370,—

Wichtiger Hinweis: Mit dem Erscheinen des neunten Bandes wird die 4. Auflage des „Handbuch der inneren Medizin" abgeschlossen vorliegen. Die Subskriptionsfrist endet für das gesamte Handbuch mit Erscheinen des neunten Bandes.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

In guten Händen

Der Arzt weiß es

Er sieht in die Dinge hinein. Von seinen Maßnahmen hängt die Gesundheit eines ganzen Lebens ab.

Die große Erfahrung, die der Arzt aus Studium und Praxis gewonnen hat, begründet sein Urteil. Er weiß, was den jüngsten Erdenbürgern nottut.
Jede Mutter ist zunächst bedrückt, wenn sie ihr Kleines nicht stillen kann. Der fundierte Rat des Arztes wird sie beruhigen: Baby leidet keinen Mangel, wenn die Mutter es mit einer guten Säuglingsnahrung ganz besonders liebevoll füttert.

NESTLE-Erzeugnisse werden dem höchsten Anspruch der Mutter, ihres Kindes und ihrer Helfer gerecht. Denn wissenschaftliche Kontrollen und Erprobung sind bei **NESTLE** oberstes Gebot. Nur die besten Gaben der Natur finden Verwendung.

Empfehlen Sie deshalb Ihren Müttern **NESTLE**-Erzeugnisse. Sie kennen die Vorteile und können sie bestätigen.

NESTLE schenkt der Mutter Zeit und dem Baby Sicherheit

Gedeih-nahrung

zum täglichen

Milchbrei

NESTLE

Buttermilch in Pulverform

DEUTSCHE A.G. FÜR NESTLE ERZEUGNISSE · VERKAUFSZENTRALE FRANKFURT/MAIN

Die handliche Stückform

vereinigt jetzt die bekannten Vorzüge des flüssigen Praecutan mit der bequemen Anwendung eines Reinigungsmittels in Stückform.

Praecutan-fest ist alkali- und seifenfrei, besitzt vorzügliche Reinigungskraft und ausgezeichnete Hautverträglichkeit, ist ungefärbt, nicht parfümiert und völlig reizlos, ergiebig und sparsam im Gebrauch.

Daher: Zum hautschonenden Waschen und Baden bei empfindlicher und kranker Haut

Praecutan fest

Erhältlich in Apotheken und Drogerien
Alleinverkauf DRUGOFA G. M. B. H., Köln, Schildergasse 84 (Postfach 367)

Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696 (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Uhlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m. 35 Kd. 0—13 J., Unterricht. StÄnd. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Diurese und Diuretica — **Ein Internationales Symposion**
Diuresis and Diuretics — **An International Symposium**

Herrenchiemsee, 17.—20. Juni 1959
Veranstaltet mit Unterstützung der CIBA. Leitung H. Schwiegk, München
Herausgegeben von E. Buchborn, München, und K. D. Bock, Basel
Mit 88 Abbildungen. XII, 382 Seiten 8°. 1959. (4 Beiträge in englischer, 12 Beiträge in deutscher Sprache) Ganzleinen DM 25,50

SPRINGER-VERLAG • BERLIN • GÖTTINGEN • HEIDELBERG

Handchirurgischer Ratgeber

Von Privatdozent Dr. med. WILHELM SCHINK, Oberarzt der Chirurgischen Universitätsklinik München. Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. med. RUDOLF ZENKER, München. Mit 229 Abbildungen. XII, 287 Seiten Gr.-8°. 1960.

Ganzleinen DM 98,—

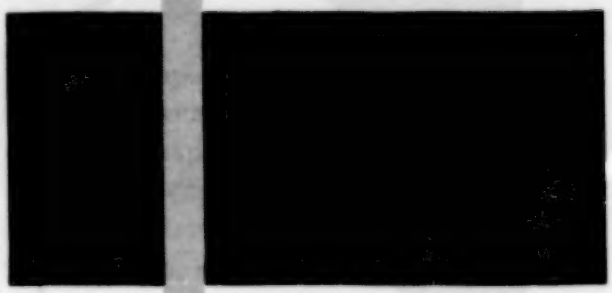
INHALTSÜBERSICHT

Vorbemerkungen zur Anatomie und Funktion der Hand · Frische Handverletzungen: Allgemeine Richtlinien für die Versorgung offener Handverletzungen. Spezielle Richtlinien für die Versorgung offener Handverletzungen. Allgemeine Richtlinien für die Versorgung geschlossener Handverletzungen · Wiederherstellungschirurgie bei veralteten Handverletzungen: Haut. Nerven. Knochen. Gelenke. Sehnen. Ersatzoperationen bei Finger- oder Handverlust · Pyogene Infektionen der Hand: Allgemeine Richtlinien für die Behandlung von Handinfektionen. Spezielle Richtlinien für die Behandlung von Handinfektionen · Ausgewählte Handschäden verschiedener Genese · Begutachtungsuntersuchung · Gegenüberstellung der alten und neuen anatomischen Nomenklatur · Literatur · Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Der sichere Weg

Umstellung auf Glücksklee



sicher weil klinische Versuche eine außergewöhnlich gute Bekömmlichkeit attestieren.

sicher weil Dyspepsien und Infekte seltener auftreten.

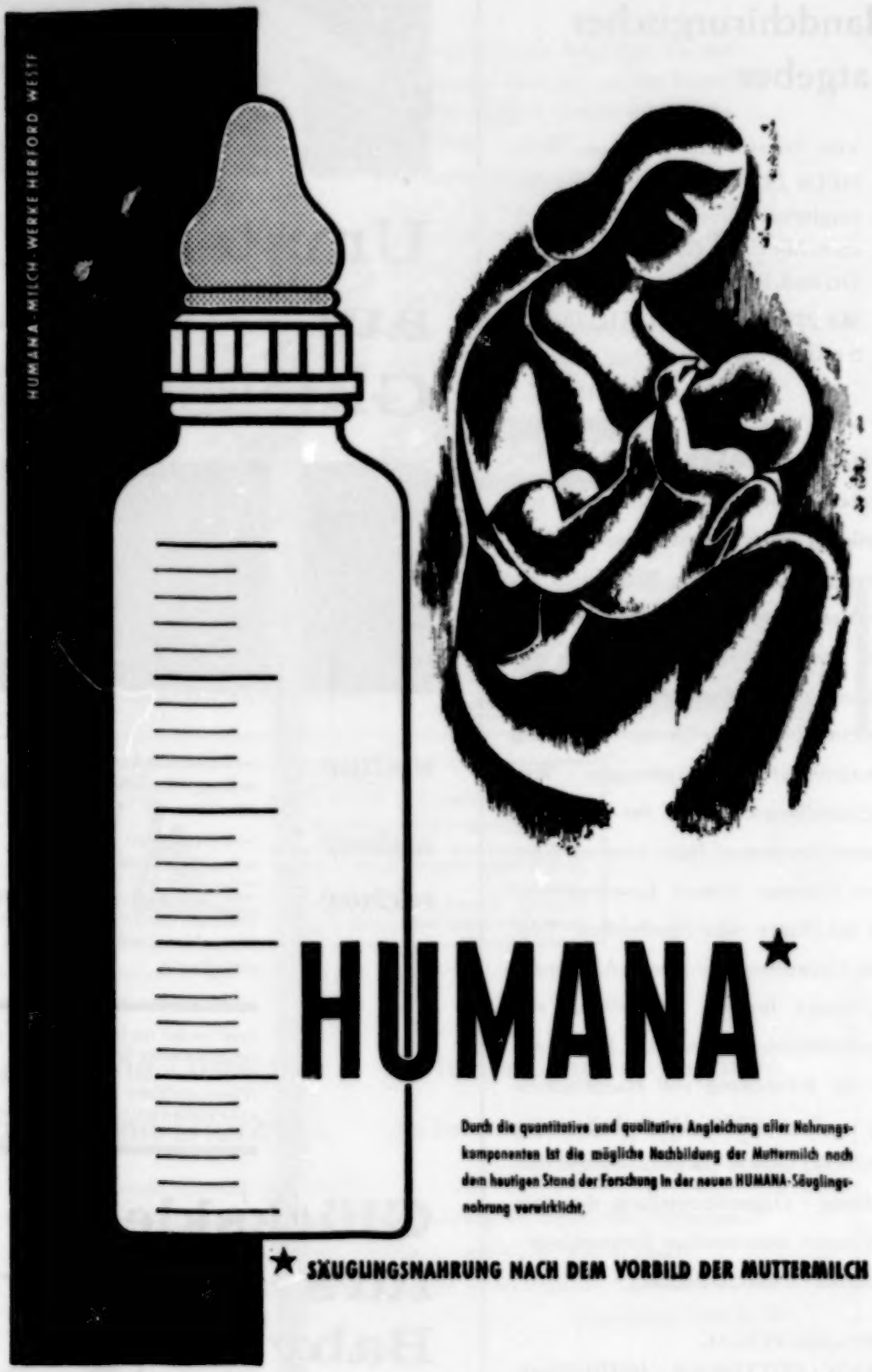
sicher weil die Mutter diese Ernährung finanziell durchhalten kann. Denn Glücksklee Milch ist besonders preisgünstig.

Gern senden wir Ihnen Literatur über die ausgezeichneten Erfolge mit Glücksklee Milch. Schreiben Sie an die Wissenschaftliche Abteilung der GLÜCKSKLEE MILCHGESELLSCHAFT M. B. H. HAMBURG 13.

Glücksklee fürs Baby

KLINISCH ERPROBT

Glücksklee Milch · 7,5 % Fett · Mit 90 I. E. Vitamin D_3/100 g angereichert = 450 I. E. D_3 je Liter Vollmilch.


HUMANA-MILCH-WERKE HERFORD WESTF
HUMANA*
Durch die quantitative und qualitative Angleichung aller Nahrungskomponenten ist die mögliche Nachbildung der Muttermilch nach dem heutigen Stand der Forschung in der neuen HUMANA-Säuglingsnahrung verwirklicht.
* SÄUGLINGSNAHRUNG NACH DEM VORBILD DER MUTTERMILCH

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 1—17 (1960)

Aus der Kölner Universitäts-Kinderklinik
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Die Herzbeteiligung bei Grippe*

Experimentelle Studien über die Entstehung morphologischer Veränderungen des Myokards bei Grippe

Von

H. Stickl

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. November 1959)

Die Beteiligung von Herz und Kreislauf bei Grippe und anderen Viruserkrankungen (vgl. Marcolongo u. Caracassi; Saphir; Gibson; Lyon) ist schon seit langem bekannt und wurde bei Grippeepidemien in der letzten Zeit immer wieder beschrieben (Heinecker; Lyon; Müller; Romano u. Pongiglione; Crisalli und Mitarbeiter; Germer und Mitarbeiter; Bowden u. French; Gibson; Quinke; Pearce u. a.). Die Angaben über Vorkommen und Bedeutung der Grippe- bzw. Virusmyokarditis gehen dabei weit auseinander und hängen von der Bewertung klinischer Befunde und des Kurvenverlaufes im EKG ab (Hähnel; Frenreisz u. Lakner). Während z. B. Jacobi kürzlich berichtete, daß Grippemyokarditiden kaum vorkämen, führte Dauer die Hälfte aller Todesfälle eines größeren Krankengutes auf solche kardiovasculären Störungen zurück.

Häufig liegen *Funktionsstörungen des Myokards* vor, ohne klinisch in Erscheinung zu treten; während der Influenza-A-Epidemie 1954/55 waren bei 67% der Erkrankten Veränderungen im EKG nachzuweisen (Heinecker). Beeindruckend bleibt, wie oft im Verlauf einer Grippe schwerste, akut einsetzende, und besonders im Kindesalter oft unerwartete, rasch tödlich verlaufende (Höring; Müller u. Veith) schwere Myokardfunktionsstörungen auftreten können, oft aber erst im Anschluß an die Grippevirusinfektion („postinfektiös") manifest werden (Lyon; Silber); bisher nur selten wurde im Zusammenhang mit einer Grippevirusinfektion eine chronische Myokarditis (Silber) beobachtet.

Ein direkter Virusnachweis im Herzmuskel gelang bisher nur selten (Saphir), mit Isolierung von Influenza-A-Virus erst 2mal (Finland und Mitarbeiter) und mit serologischen Nachweismethoden erst 1mal (Borden) bei einem an akuter isolierter Myokarditis (Influenza-A) Erkrankten. Während nachgewiesenen Influenzavirusinfektionen wurde jedenfalls eine direkte ätiologische Beteiligung des Virus bei dem vom Kliniker als „Myokarditis" bezeichneten Myokardfunktions-

* Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung zur Durchführung der Versuche.

störungen angenommen, und es bleibt offen, ob es sich in erster Linie um eine toxische Schädigung der Herzmuskelzelle durch das Virus handele (Romberg; Borst; Roulet; Bowden u. French; Germer; Gibson; Heinecker) oder um eine Folge peripherer Kreislaufstörungen und mangelhafter Sauerstoffversorgung (Borst; Meesen; Pearce). Auch der bei Influenzavirusinfektionen vorkommenden NNR-Insuffizienz (Skanse u. Miorner) ist eine Rolle für den Eintritt von Kreislaufstörungen und für die Resistenzminderung gegenüber bakteriellen Infektionen zuzusprechen. Versuche mit Kaninchen zeigten, daß die Wirkung des Influenzavirus auf das Herz durch direkte Schädigung der Herzmuskelzellen durch Virusenzym (bzw. RDE) mit fermentativem Abbau der Receptoren für Mucoviren zustande kommen kann (Stickl, Fabry u. Kersting) — in der angewandten Versuchsanordnung also nicht durch eine echte Infektion mit dem Virus; die lediglich auf das ans Viruspartikel gebundene Virusenzym oder auf das dem Virusenzym entsprechende Lyoenzym der Choleravibrionen („RDE") zurückgehenden funktionellen Veränderungen sind jedoch reversibel und morphologisch nicht faßbar. In jedem Falle kommt es im EKG vorwiegend zur Senkung der ST-Strecke und zu Veränderungen von T (Bengtsson; Crisalli; Hähnel; Romano; Schäfer; Silber); dieses sich darstellende Bild des „Innenschichtschadens" bei Grippe und anderen Viruserkrankungen (Uflacker; Saphir; Ambomin u. Yokoo; Hoagland u. Gill; Hosier u. Newton u. a.) ist zumeist als Folge einer Störung der Erregungsleitung der Zelle (Lepeschkin; Schäfer; Holzmann) aufzufassen.

Pathologisch-anatomische Befunde sind bei Grippe am Herzen nur sehr selten zu erheben (Heinlein; Roulet), gemessen an der Häufigkeit funktioneller Störungen; sie treten hinter den Veränderungen an den Respirationsorganen zurück. So bleibt im Gegensatz zur Ansicht zahlreicher Kliniker (vgl. Begriff „Myokarditis" bei Saphir 1959) das Vorkommen einer sich morphologisch manifestierenden Grippemyokarditis umstritten (Heinlein, Walsh u. a.) und wird als zumindest wohl nicht direkt durch Influenzavirus verursacht angesehen. Bei den häufigen bakteriellen Komplikationen der Grippe sind zusätzliche Schädigungen des Herzens durch direkt oder über eine Capillarschädigung einwirkende bakterielle Toxine anzunehmen.

Wenn auch Viruserkrankungen als Ursachen oder Teil einer Ursachenkette zahlreicher akuter und chronischer Myokarditiden — auch solcher bisher unbekannter Ursache (Silber) — neuerdings angesehen werden, so läßt sich in den meisten Fällen eine Abtrennung der durch Bakterien bedingten Schädigungen von den virogenen nicht durchführen (Silber; Saphir u. Reingold). Da jedoch die bakteriellen Komplikationen fast immer die Symptomatik der Erkrankung beherrschen, wird verständlich, warum bei der Häufigkeit des Zusammentreffens von Bakterien- und Virusinfektionen die schädigende Ursache mehr im bakteriellen Teil der kombinierten Infektion gesucht und warum verhältnismäßig selten auf die Viruserkrankung als mitbestimmende oder auslösende Ursache schwerer funktioneller und geweblicher Herzmuskelschädigungen hingewiesen wird.

Bakterielle Toxine können schon für sich allein funktionelle Störungen und anatomische Veränderungen bewirken, wie von Streptokokkentoxinen beim Rheumatismus bekannt und kürzlich experimentell (Gädeke u. Marget 1959, Goldstein u. Kahan 1959) dargelegt; allergisch bedingte Veränderungen des Myokards gehen in diesen Versuchen mit denen der eigentlichen direkten Toxinwirkungen einher. Manche bakteriellen Toxine — ohne Allergie — verfügen über kreislaufdynamische Wirkungen mit primärzentralem Angriffspunkt („Alarmreaktion",„Ge-

samtumschaltung", neuropathologische Theorie mit Fixation toxischer und pyrogener Bakterienprodukte an zentralnervöse Elemente; HOFF; WESTPHAL und Mitarbeiter); es kann zu einem protrahierten Kollaps mit hämorrhagisch-nekrotisierenden Entzündungen als Zeichen peripherer und zentraler toxischer Kreislaufstörungen kommen (LETTERER, HEYMANN); die akute Vergiftung mit den verschiedensten Toxinen und Endotoxinen, und auch mit anorganischen Giften (z. B. Sublimat) übt also eine unspezifische, morphologisch faßbare Wirkung auf den Blutkreislauf aus (SANDRITTER u. HEYMANN). Kreislaufstörungen durch Myokardinfarkte können offensichtlich ebenfalls zu hämorrhagischen Entzündungen (hämorrhagische Duodenitis) führen (KATZ). PEARCE gelang es, durch Virusinfektionen beim Kaninchen Myokarditiden zu erzeugen, wenn gleichzeitig die O_2-Versorgung des Herzens experimentell gedrosselt wurde. SCHMORL (1919), BOWDEN u. FRENCH (1958) und LYON (1956) weisen auf die Ähnlichkeit bestimmter interstitieller Formen bei Grippe und bei Diphtherie hin (vgl. BORST u. a.: toxisch bedingte Hämorrhagien der serösen Häute bei Grippe; dgl. SANDRITTER u. HEYMANN: bei bakteriellen Toxinen). Auch bei anderen Virusinfektionen (z. B. Poliomyelitis) wurden interstitielle Reaktionen des Myokards beobachtet (SCHUKOWA).

Enzymatischer Abbau der Zellreceptoren durch Grippevirus bzw. RDE führt zu einer erheblichen Verstärkuug der Direktwirkung toxischer bakterieller Substanzen auf Zellen und Gewebe (STICKL); bei der durch das Virusenzym (Abbau neuraminsäurehaltiger Receptorsubstanzen der Zelle) verursachten, im EKG sich darstellenden, flüchtigen Myokardfunktionsstörungen (STICKL, FABRY u. KERSTING) ist durch *Hinzutreten bakterieller Giftstoffe* auch mit einer *verstärkten direkten Herzmuskelschädigung* zu rechnen.

Die beschriebenen Wirkungen von Influenzavirus und von Bakterientoxinen auf Zellen, Gewebe und Kreislauf können sich also in ihrem den Herzmuskel schädigenden Angriff gegenseitig ergänzen und in ihrem Effekt verstärken; sie führen damit zu *histologisch* sich *darstellenden* pathologischen *Befunden am Myokard*, vorwiegend in den tieferen subepikardialen Schichten.

ROULET beschrieb 2 Erkrankungen an Grippe mit Streptokokkensekundärinfektionen, bei denen es zu einer schweren Grippemyokarditis gekommen war; in beiden Fällen fanden sich die von SCHMORL beschriebenen primären Schädigungen der Muskelfasern mit nur geringer Leukocytenemigration. OSWALD u. Mitarbeiter sahen schwerste Herzbeteiligung mit histologisch faßbaren Veränderungen bei einer kombinierten Infektion mit Influenzavirus und coagulase-positiven Staphylokokken und mit Streptokokken. MOESCHLIN; OSWALD, SHOOTER u. CURWEN beobachteten, daß toxischer Kreislaufkollaps und Myokarditis bei Grippeviruserkrankungen mit bakteriellen Komplikationen in bösartiger Form und gehäuft auftraten. HOFER u. FORBES weisen auf die ausschlaggebende Rolle bakterieller Komplikationen für die toxischen Herz- und Kreislaufschäden bei Grippe hin. KOOPMANN beschrieb bei 342 Sektionen von an Grippe Verstorbenen 7mal histologisch sichtbare Myokardschädigungen — und zwar war die Myokarditis um so ausgeprägter, je schwerer der septische Zustand des Erkrankten. Auch bei Masern werden die klinisch bedeutsamen, seltenen Herzkomplikationen als eine Folge sekundärer bakterieller Infektion aufgefaßt (TUVERI, PITZUS u. RICCARDI).

Bei der Häufigkeit bakterieller Superinfektionen bei Grippe und infektiös-toxischen vasculären Störungen (vgl. DAUER) wird in klinischen

Veröffentlichungen auffallend selten auf die Rolle bakterieller Toxine hingewiesen, während auf Grund morphologischer Kriterien eine solche häufiger angenommen wird (vgl. Heinlein); experimentell wurde sie noch nicht untersucht.

Die Kenntnis detaillierter Züge eines solchen Geschehens ist aber für die klinische Beurteilung einer Erkrankung und für die Planung einer gezielten rational begründeten Therapie unerläßlich — auch dann, wenn sich aus der einzelnen neu erworbenen Kenntnis nicht sogleich grundlegende Konsequenzen ergeben sollten —, bleiben doch noch immer genügend „Unbekannte" in der Gleichung zwischen Organismus und Krankheitserregern zurück.

Eigene Versuche

Material und Methoden: Gewinnung und Titerbestimmung von Influenzavirus, Indicatorvirus, hitzedenaturiertem Virus, RDE und von bakteriellem Hämolysin aus Kultinfiltrat von E. Coli, wie bereits beschrieben (Stickl; Stickl, Fabry u. Kersting).

Tierversuche: Das EKG wurde bei Kaninchen (2500—4000 g) mit an den rasierten Pfoten nach dem Einthovenschen Schema angebrachten Silberelektroden abgeleitet. Die subcutane Injektion von 5 ml Äthylurethan (20%), 2 Std vor Versuchsbeginn, war nur in einigen wenigen Fällen notwendig; die Tiere befanden sich danach in einem leicht erweckbaren Dämmerzustand. Um Störungen des Kurvenbildes durch Muskelzittern zu vermeiden, Einschalten der Störblende. Papiergeschwindigkeit 50 oder 100 mm/sec.

Die *Ableitungen* erfolgten regelmäßig

1. vor Beginn der i.v. Injektion des Tieres,
2. unmittelbar nach Injektion von Virus oder RDE,
3. 30 min nach Injektion von bakteriellem Toxin,
4. in 24stündigen Intervallen solange, bis zur Beendigung des Versuches nach 4—10 Tagen.

Von insgesamt 34 Kaninchen wurden bei 22 Tieren über 90 Ableitungen abgenommen. Frühere Versuche über die Wirkung von Pyrogenen (Stickl u. Böcker) konnten als Kontrollen mit in die Auswertung einbezogen werden.

Bei jeder EKG-Ableitung Messung der *Kerntemperatur* der Kaninchen mit einem geeichten Thermometer. Um orthostatische Kollapserscheinungen zu vermeiden, wurden die Ableitungen in der natürlichen Haltung der ruhig sitzenden Tiere abgenommen. Zwischen den einzelnen Ableitungen wurden die Elektroden entfernt, so daß sich die Tiere frei bewegen konnten. Die Änderung der Herzaktion bei Kaninchen mit Hilfe des EKG wurde bei folgenden *Substanzen* einzeln bzw. kombiniert geprüft:

1. aktives Influenza-A-Virus (Suspension, 1mal gewaschen, 10 H.D.),
2. RDE, eine die Virusreceptoren zerstörende Neuraminidase aus Cholera-vibrionen,
3. bakterielles hämolysierendes Kulturfiltrat von E. Coli,
4. nach Setzen eines subcutanen Staphylokokkenabscesses.

Alle Versuche wurden mindestens 3mal wiederholt, jeweils unter gleichen Versuchsbedingungen und etwa zur gleichen Tageszeit.

Histologische Untersuchungen des Herzmuskels wurden bei insgesamt 34 Tieren durchgeführt; bei 30 Tieren wurden außerdem Lungen, Nieren, Milz und Leber histologisch untersucht. Fixation der Organe in 4%igem Formalin, Einbettung in Paraffin, Schnittführung bei 5 bzw. 7,5 μ Mikrotomeinstellung. Färben der Schnitte in Harris' Hämatoxylin, Gegenfärbung mit Eosin. Mikrophotographien mit der Zeißschen Aufsetzkamera und der Robot auf KB 14 = Film.

Beschreibung der Versuche: Alleinige und einmalige intravenöse Injektion von Influenza A-Virus, Indicatorvirus oder von bakteriellem toxinhaltigem Keimfiltrat (E. Coli) verursacht beim Kaninchen keine histologisch sichtbaren Myokardschädigungen und nur flüchtige und reversible Veränderungen des Kurvenverlaufes im EKG (STICKL, FABRY u. KERSTING). Wird jedoch im Zeitraum von 4—24 Std *nach* Gabe von *Virus* oder von RDE *toxinhaltiges Keimfiltrat* intravenös verabreicht, so

Tabelle

Art der Behandlung (i. v. Inj. in die Ohrrandvene)	Zahl d. Tiere insgesamt	Histologischer Befund			Bemerkungen
		Normal	pathol. Veränderg. stark (nekr.)	pathol. Veränderg. schwach (s. o.)	
Kontrollen	14	14			Normale EKG-Befunde: 7 unvorbehand., 4 mit Virus allein, 3 mit Toxin allein beh. Tiere
Influenza-A-Virus (PR 8) bzw. RDE und nachfolgend bakterielles Toxin	20	7*	5	8	EKG von 8 untersuchten Tieren wies in jedem Falle über 4 bzw. 6 Tage anhaltende Veränderung auf

* Hiervon starben 5 Tiere vor Ablauf von 24 Std nach der Toxininjektion.

treten länger anhaltende Veränderungen im EKG, teilweise allerschwersten Charakters, und *histologisch* sichtbare ausgedehnte schwere und leichtere Myokardveränderungen auf (s. Tabelle).

Die Tiere machten einen stark mitgenommnen Eindruck, lagen ausgestreckt mit hängenden Ohren schlapp am Boden und fraßen nicht; teilweise saßen sie aber auch mit steil aufgestützten Pfoten, zurückgeworfenem Kopf, weit aufgerissenen Augen (Augenweiß sichtbar) — ängstlich und sichtlich in Luftnot — im Käfig; bei diesen offenbar akut und besonders stark geschädigten Tieren (insgesamt 5 Kaninchen) trat 12—24 Std nach Toxininjektion der Tod ein (Tabelle); histologisch sichtbare Veränderungen waren in der kurzen Zeitspanne am Herzmuskel noch nicht oder nur angedeutet sichtbar ausgebildet. In der Leber dieser Tiere fanden sich teilweise Zeichen peripherer Verfettung (H.E.-Schnitte), und bei einem mit Influenza A-Virus und 4 Std danach mit Colitoxin behandelten, nach 8 Std verstorbenen Tier (4 Std nach bakteriellem Toxin) ein ausgeprägtes Lungenödem; das Myokard erwies sich histologisch nicht auffällig verändert.

Bei 3 von 13 nach kombinierter Virusbakterientoxinbehandlung länger überlebenden Tieren (s. Tabelle) trat am 2. Tag nach Toxininjektion Diarrhoe auf; die Tiere magerten stark ab; 2 hiervon starben am 3. bzw. 4. Versuchstag. Am Myokard nur geringe histologische Veränderungen; Leberverfettung; extreme Blähung der Darmschlingen, keine Hämorrhagien.

Über die Zahl der kombiniert mit Virus und bakteriellem Toxin behandelten Tiere gibt die Tabelle Auskunft; weitere 2 in ihr nicht berücksichtigte Kaninchen wurden vor der kombinierten Behandlung gegen

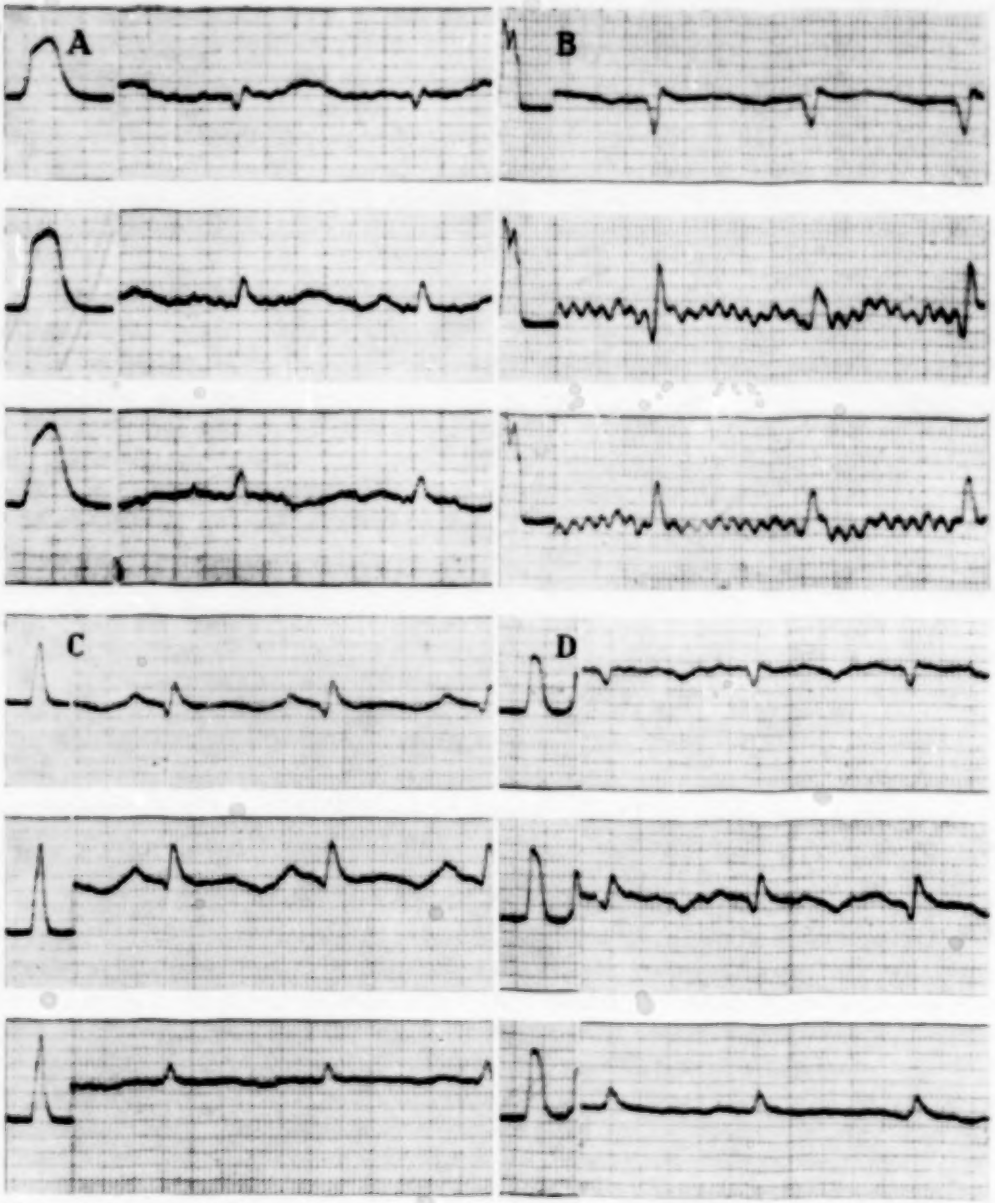


Abb. 1. Influenza A-Virus und nachfolgend toxinhaltiges Keimfiltrat, i.v. verabreicht. *EKG:* A vor Versuch, B nach Injektion des Virus (2 ml v. 10 H. D.), C 24 Std nach Toxininjektion, D 5 Tage nach Toxininjektion. *Beurteilung:* A und B sind normal; C Formveränderung von P mit Überhöhung und Verbreiterung im Sinne einer Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf; in D mit Abflachung bis zur T-Negativität in I und II. *Histologie:* starke pathologische Veränderungen des Myokards mit Nekrosen (s. Abb. 2)

Influenza A-Virus immunisiert; weiteren 3 Tieren wurden durch Injektion subcutane Abscesse bzw. Phlegmonen gesetzt und nach deren Ausbildung Influenza A-Virus i.v. injiziert.

Die stärksten histologischen Veränderungen am Myokard waren zu beobachten, wenn bakterielles Toxin noch vor völligem Abflauen der

pyrogenen Reaktion auf Virus — also 4—6 Std nach Virus- bzw. RDE-Inkubation — verabreicht wurde. Aber auch nach Gabe einer einmaligen geringen Toxinmenge, 24 Std nach der Virusinjektion und nach Normalisierung der hierdurch bedingten erhöhten Temperaturen waren histologische Veränderungen am Herzen noch zu beobachten.

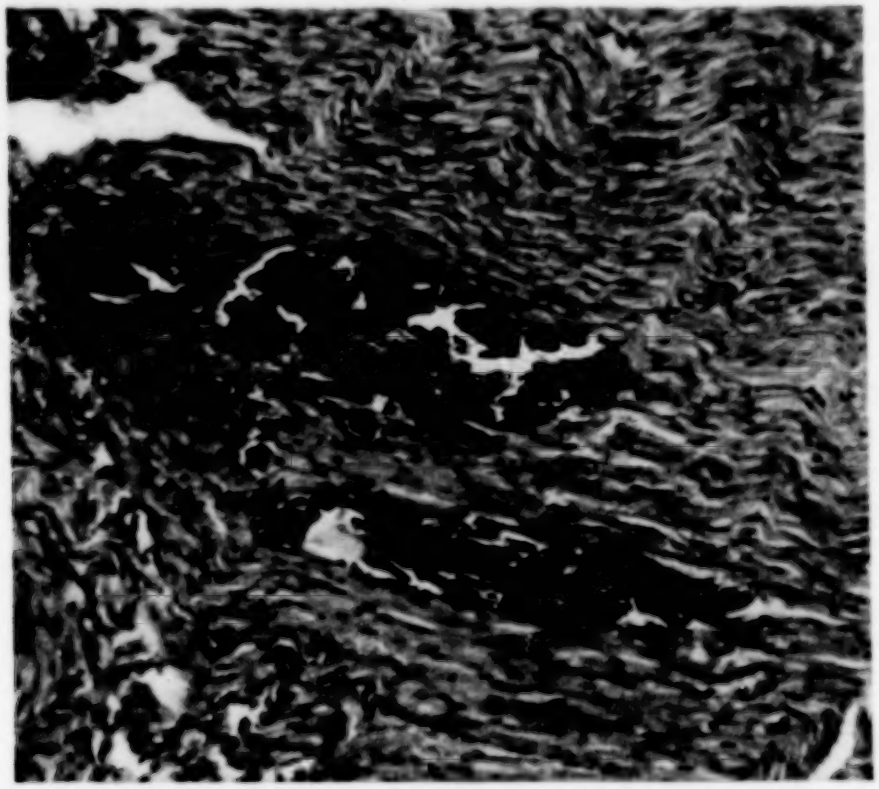


Abb. 2. Herzmuskelschnitt (H. E.) eines mit Influenza A-Virus und anschließend mit bakteriellem Toxin behandelten Kaninchens

Beispiele der hier genannten Bedingungen beim Zustandekommen *morphologisch* faßbarer Veränderungen am Myokard sollen im Folgenden an 3 Tieren demonstriert werden (1—3).

1. Beispiel: Ein grau-weißes, 3100 g schweres Kaninchen erhält 2 ml aktives Influenza A-Virus von 10 H. D. i.v. injiziert und 4 Std später (Temperatur 39,6° C) 2 ml des toxinhaltigen bakteriellen Kulturfiltrates von E. Coli i.v.; 2 Std nach Toxininjektion ist das Tier stark mitgenommen (Temperatur 40,0° C), liegt mit hängenden Ohren schlapp im Käfig. An den folgenden Tagen nur geringe Erholung, kaum Nahrungsaufnahme. Am 6. Tag nach Versuchsbeginn wird das Tier getötet und das Herz und die parenchymatösen Organe werden histologisch untersucht.

Im *EKG* deutliche Zeichen einer Myokardfunktionsstörung (Abb. 1), die noch am 5. Tage nach Versuchsbeginn nachzuweisen waren. Die *histologische Untersuchung* ergibt ausgedehnte und schwere Veränderun-

gen des Myokards mit zahlreichen Nekroseherden. Der in den vorliegenden Schnitten zu übersehende Teil der Herzmuskelwand des linken Ventrikels ließ keine ausgeprägte Bevorzugung der subepikardialen Wandschichten

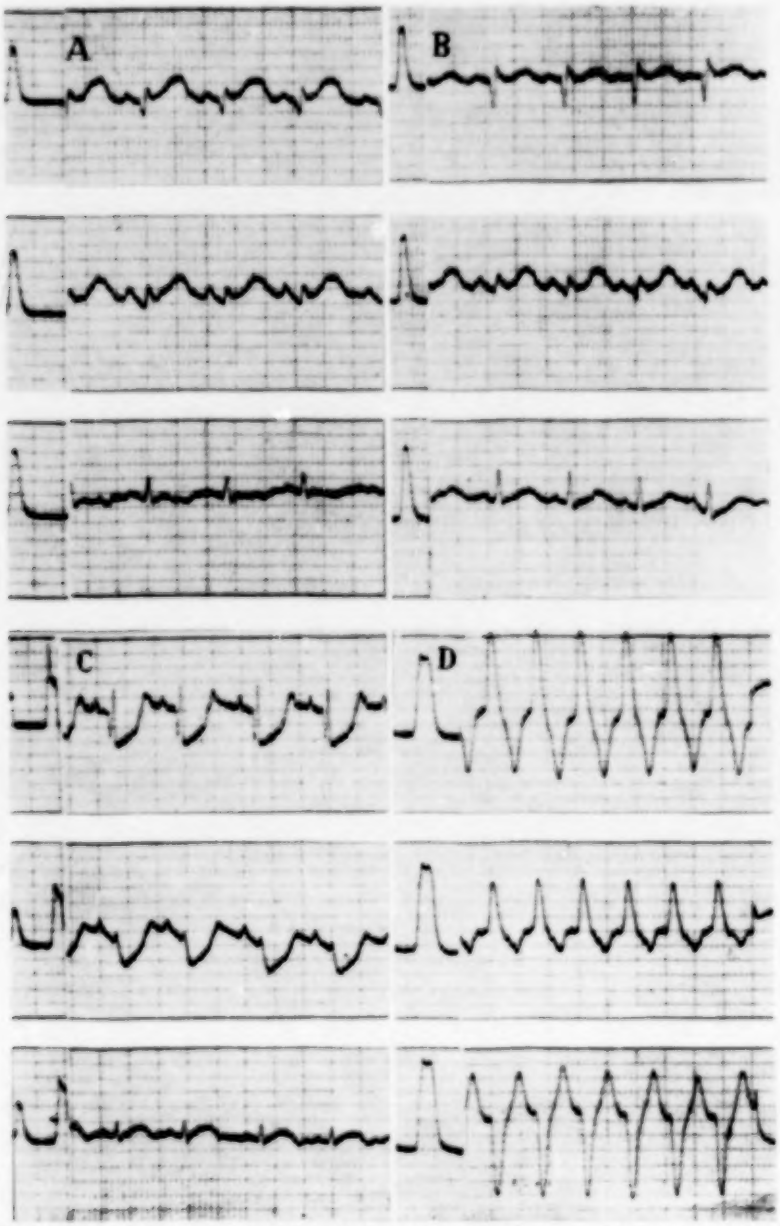


Abb. 3. RDE und nachfolgend toxinhaltiges Keimfiltrat, i. v. Injektion beim Kaninchen. *EKG-Ableitungen:* A vor Versuch, B nach Injektion von RDE, C 24 Std nach Injektion von Bakterientoxin, D 5 Tage nach Toxininjektion. A und B sind normal; C extrem gesenktes ST, verändertes T. D Befund wie bei einer paroxysmalen Tachykardie. *Histologie:* starke und ausgedehnte pathologische Veränderungen im Myokard, Nekrosen (s. Abb. 4)

erkennen; in manchen Wandabschnitten traten dichtstehende und ausgeprägte Nekrosen auf (Abb. 2). An den übrigen inneren Organen: Leberverfettung. (Beschreibung des EKG s. Abb. 1).

2. Beispiel: Ein weißes, 3300 g schweres Kaninchen erhält 2 ml „RDE" von einer Aktivität von 1:1024 intravenös gespritzt. 4 Std nach Injektion

von RDE werden 2 ml toxinhaltiges Keimfiltrat verabreicht (i.v.). Auch hier ist das Tier in seinem Befinden sehr stark mitgenommen und macht am 5. Tag nach Versuchsbeginn einen moribunden Eindruck; es wird daher durch Evipanüberdosierung getötet; Entnahme von Herz und

Abb. 4. Herzmuskel nach Behandlung des Kaninchens mit RDE und Bakterientoxin. Eosinophile Fasernekrosen, schollige Veränderung der Herzmuskelfasern

parenchymatösen Organen zur histologischen Untersuchung. Im Kurvenverlauf des *EKG* bildet sich eine zunehmende schwere Funktionnstörung des Myokards aus (Abb. 3, Beschreibung s. d.), der am 5. Tag nach Versuchsbeginn *histologisch* sich darstellende schwere, ausgedehnte Veränderungen des Herzmuskels entsprechen (s. Abb. 4 u. 5).

3. Beispiel: Ein 3000 g schweres, silbergraues Kaninchen erhält 2 ml Influenza A-Virus von 10 H. D. und nach 24 Std 0,5 ml des toxinhaltigen Kulturfiltrates von E. Coli i.v. injiziert. Es wurde also die 2. Injektion zeitlich auseinandergezogen und die Toxindosis auf $^1/_4$ verringert. Nach Toxininjektion Fieberreaktion bis 39,8° C; das Befinden des Tieres war

in den ersten 2—3 Tagen nach Toxininjektion deutlich angegriffen; das Kaninchen erholte sich jedoch wieder und verhielt sich am 10. Tage nach Toxininjektion (Tötung) unauffällig. Im EKG (Abb. 6) deutlicher Rückgang der anfänglich nachweisbaren Veränderungen. Die am Myokard sichtbaren histologischen Veränderungen waren folglich weniger stark

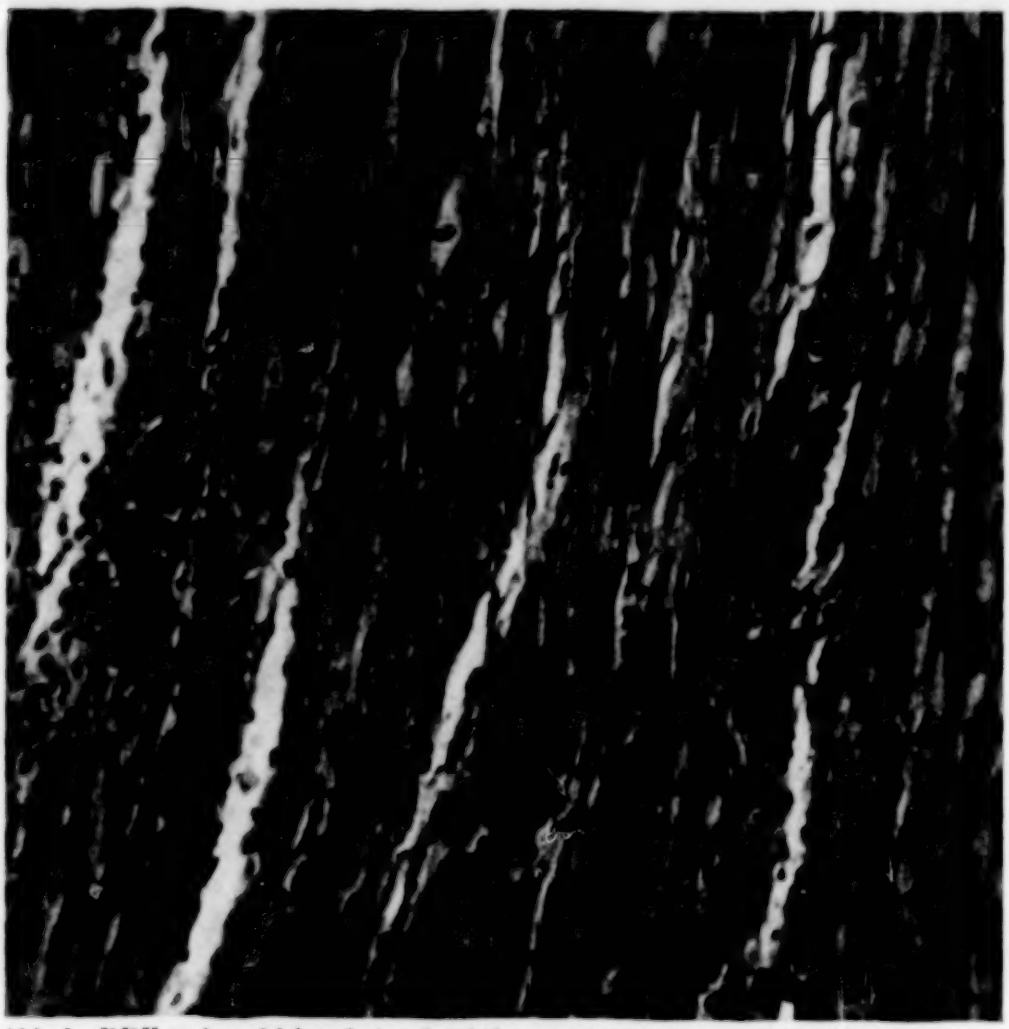


Abb. 5. RDE und nachfolgende i.v. Injektion von toxinhaltigem Keimfiltrat (Beispiel 2). Herzmuskel H. E. (s. Abb. 4)

ausgeprägt als bei den zuvor demonstrierten Beispielen (Abb. 7). (Beschreibung des EKG s. Abb. 6.)

Weitere orientierende Untersuchungen. 2 Kaninchen, 4 Wochen nach Versuchsbeginn durch subcutane und intraperitoneale Injektion von Influenza A-Virus *immunisiert* (H. A.-Hemmtest des Serums 1:800 +), ließen keine nachweisbaren Myokardläsionen nach intravenöser Gabe von Virus und nachfolgend von bakteriellem Toxin erkennen.

Auch die *Umkehrung des Versuches* an 2 Kaninchen, wobei die Gabe bakteriellen Toxins zuerst und danach die Virusinjektion erfolgte, ergab

keine sichtbaren Veränderungen des Myokards; auch der Kurvenverlauf des EKG war normal. Die Tiere verhielten sich — abgesehen von einem flüchtigen pyrogenen Effekt — unauffällig. 3 Kaninchen entwickelten

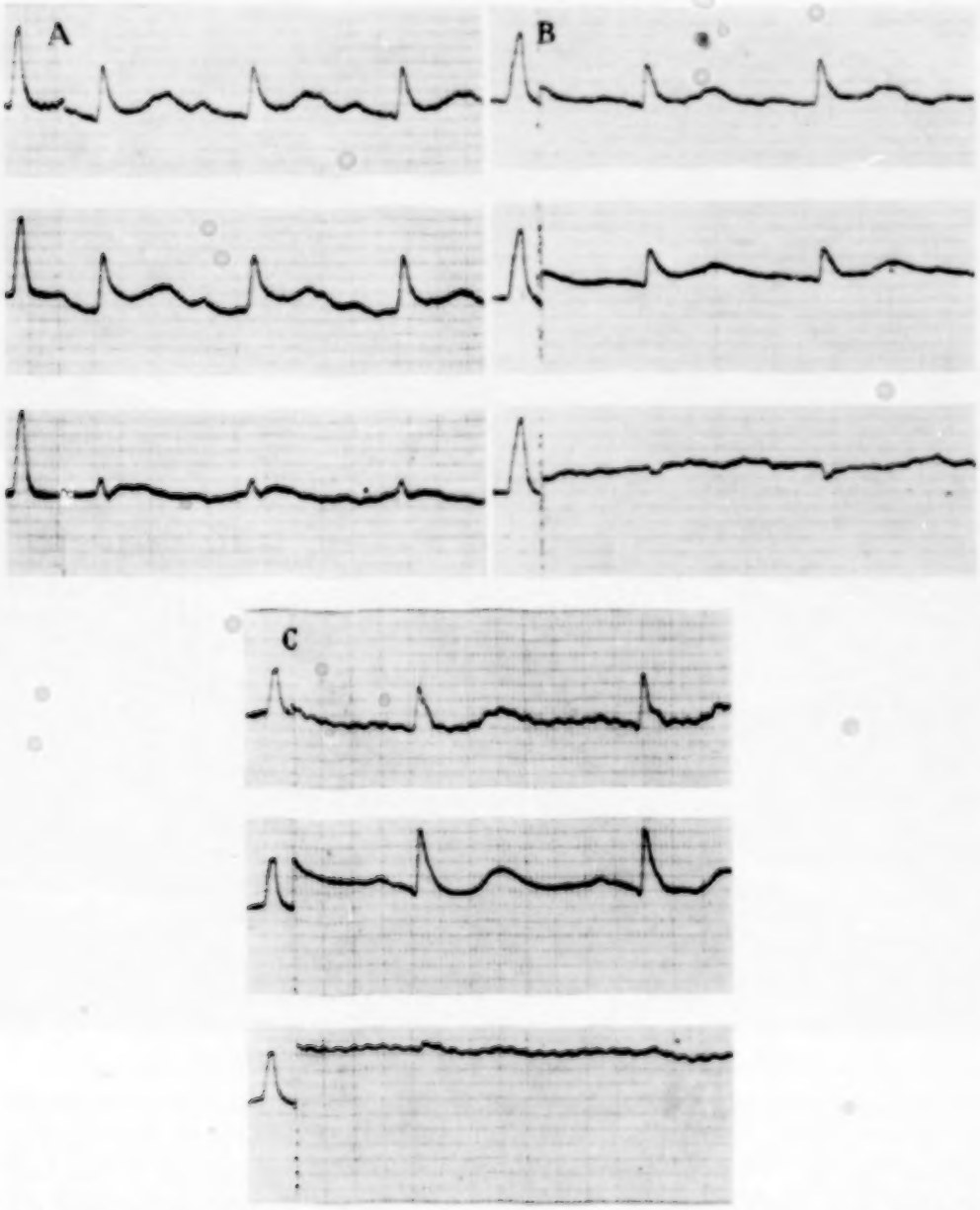


Abb. 6. Influenza A-Virus (PR-8) und nachfolgend toxinhaltiges Keimfiltrat, i.v. Injektion beim Kaninchen. *EKG-Ableitungen:* A vor Versuch, B 5 Tage nach Gabe des bakteriellen Toxins, C 8 Tage nach Toxingabe. A ist normal; B leichte Niederspannung der Kammerhauptschwankung (QRS) und Abflachung der T-Zacken in I und II im Sinne einer leichten diffusen Funktionsstörung des Myokards (Kammermyokard). C deutliche Erholung mit Rückgang der Veränderungen

nach subcutaner Injektion einer hämolysierenden gelben Staphylokokkenkultur ausgedehnte subcutane Abscesse und Phlegmonen; nachfolgende Injektion (i.v.) von aktivem Influenza A-Virus (PR-8) — 2 ml,

10. H. D. — beeinträchtigte die Tiere nicht; das EKG war unauffällig. Bei 1 Kaninchen war bei der Sektion eine Absceßmetastsae im Myokard sichtbar; histologische Veränderungen, wie zuvor beschrieben, traten nicht auf.

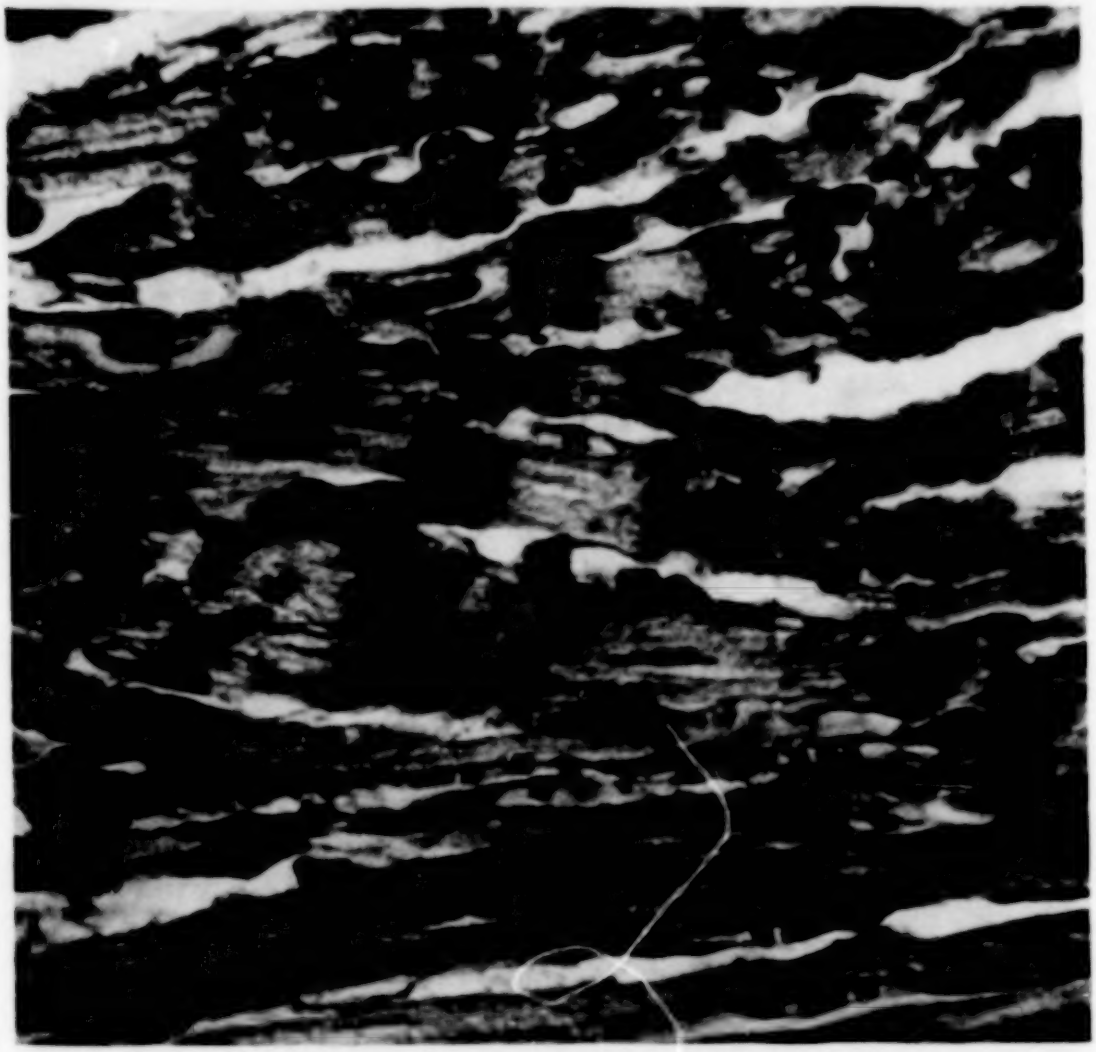


Abb. 7. Eosinophile Fasernekrosen ohne Zellinfiltration

Um den natürlichen Vorgang zu kopieren, wurden 3 Gruppen von je 15 *Mäusen* mit (a) Virus intranasal infiziert, (b) 0,2 ml bakteriellem Toxin in die Schwanzvene injiziert, (c) mit Virus in Äthernarkose intranasal infiziert und am 3. Tag nach Infektion mit Toxin gespritzt. Die Mäuse entwickelten Bronchopneumonien und es starben hieran in den Gruppen a und c gleichviel Tiere (6 und 7); in beiden Gruppen waren bei histologischer Untersuchung des Herzens gleichartige, jedoch nur sehr geringe Veränderungen sichtbar — wohl deutbar als Folge der überlagernden Bronchopneumonie.

Die Umkehrung des Versuches ergab, wie auch schon andernorts beschrieben, daß nach bakterieller Toxin- oder LPS-Gabe die Virusinfektion etwas in ihren letalen Folgen *abgeschwächt* werden kann: von 50 mit bakteriellem ungereinigten toxinhaltigen Kulturfiltrat vorbehandelten Tieren starben an der Virusinfektion nur 4 Mäuse, von der gleichen Zahl unvorbehandelter Tiere hingegen 19.

Soweit also diese *orientierenden Untersuchungen* Auskunft geben können, vermag vorherige parenterale Gabe von bakteriellen Substanzen die Tiere gegen die toxischen Folgen und gegen die Infektion mit Influenza A-Virus bis zu einem gewissen Grade zu schützen.

Besprechung der Ergebnisse

Bei der Häufigkeit einer Herzbeteiligung bei Grippeerkrankungen darf die Art ihres Zustandekommens erhöhtes Interesse beanspruchen. Klinische Beobachtungen und die zitierte Literatur regten die experimentellen Untersuchungen über die *Wirkung des Influenzavirus auf das Herz* an. Diese ergaben, daß das Virus direkt und im Zusammenhang mit seiner Enzymaktivität das Herz schädigen kann (STICKL, FABRY u. KERSTING). Die Versuche am isolierten Froschherzen und am Kaninchen mit isolierten, virogenen, sekundären Spaltprodukten (STICKL, FABRY u. KERSTING) ließen den Schluß zu, daß es sich nicht bloß um mittelbare, unspezifische, das Herz nur sekundär treffende Schädigungen (z. B. durch Fieber, Kreislaufkollaps usw.) handelt, sondern um *enzymatische Zerstörung von Zellreceptoren* für Mucoviren.

Auf die Bedeutung des Abbaus von Zellreceptoren durch Neuraminidase sei kurz hingewiesen: Erniedrigung der negativen Oberflächenladung der Zellen, Abdiffusion von Nahrungsstoffen, Hemmung glykolytischer und anderer fermentativer Vorgänge usw. Störungen der Erregungsleitung der Herzmuskelzelle bei Grippe (LEPESCHKIN; SCHÄFER; HOLZMANN) können — sieht man von gleichzeitigen Kreislaufstörungen, Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf usw. ab — auf diesem Wege zustande kommen.

Handelt es sich bei diesen Myokardfunktionsstörungen in erster Linie um *Adsorption* des Influenzavirus und folgende fermentative Elution von der Herzmuskelzelle mit Zerstörung der Viruszellreceptoren — also nicht um echte Infektion mit intracellulärer Virusvermehrung —, so wird verständlich, daß es bisher nur so selten gelang, bei „Grippemyokarditiden" Virus zu isolieren, sich aber trotzdem serologisch überdurchschnittlich oft eine Syntropie mit der Virusinfektion nachweisen ließ.

In Analogie zu den Versuchen von FAZEKAS DE ST. GROTH über die rasche Regeneration intra vitam abgebauter Viruszellreceptoren ist zu erwarten, daß auch an den Herzmuskelzellen des Kaninchens innerhalb von 24 Std, spätestens 48 Std, die Viruszellreceptoren wieder ersetzt sind; etwa innerhalb dieser Zeit aber bilden sich die durch aktives Influenzavirus oder Choleraneuraminidase bei alleiniger und einmaliger Gabe hervorgerufenen funktionellen Veränderungen (ST-Senkung, Formveränderung von T) in der Regel wieder zurück.

Die zitierten Versuche über die Rolle des Virusenzyms beim Zustandekommen *synergistischer Toxinwirkungen* mit Bakterien lassen den Schluß zu, daß auch an der *Herzmuskelzelle* durch enzymatischen Abbau neuraminsäurehaltiger Receptorsubstanzen die *Disposition zum Wirksamwerden* anderer hinzutretender Schädigungen, wie den von Bakterientoxinen verursachten, geschaffen wird. Die das Herz treffenden Noxen

können dabei von Allgemeinreaktionen des Körpers, wie Fieber (erhöhte O_2-Zehrung) und durch Bakterientoxine hervorgerufenen protrahierten Kreislaufkollaps unterstützt werden.

Zu erwähnen ist, daß sich experimentell akute Myokardnekrosen durch intravenöse Injektion *proteolytischer Fermente* (Papaïn, Ficin, Trypsin) ebenfalls erzeugen lassen (Kellner u. Robertson; s. b. Selye); inwieweit der pathogenetische Mechanismus demjenigen mit Virusneuraminidase entspricht, muß noch offen bleiben. Selye (1959) zeigte, daß gewisse Elektrolyte und Steroide den Organismus für die nachfolgende Auslösung von Herznekrosen und Coronarläsionen durch die verschiedensten Stressoren zu sensibilisieren vermögen.

So kommt es im Versuch mit Kaninchen nach *alleiniger Gabe* von Influenza A-Virus oder von bakteriellem, toxinhaltigem Kulturfiltrat von hämolysierendem E. Coli nur zu *flüchtigen Veränderungen* im Kurvenverlauf des EKG. Wird jedoch im Zeitraum von 4—24 Std *nach Gabe* von Influenza A-Virus (PR 8) oder von RDE toxinhaltiges Keimfiltrat verabreicht, so treten länger anhaltende und schwere *funktionelle Veränderungen* im EKG und *histologisch sichtbare Myokardschädigungen* auf.

Eine *Umkehrung des Versuchs* — Gabe von bakteriellem Toxin, von gereinigtem LPS oder Setzen eines bakteriellen Abscesses zuerst und nachfolgender i.v. Virusgabe — führt *nicht* zu funktionellen (EKG) oder histologisch sich darstellenden Veränderungen am Herzen; der Serumneuraminsäuregehalt und der Inhibitortiter dieser Tiere ist erhöht. Es ist zu erwägen, ob dieser offensichtlich *protektive Effekt* der vorausgehenden Verabreichung von Bakteriensubstanzen über eine durch den erhöhten Serumreceptoranstieg bedingte Hemmung der Virusadsorption an die Herzmuskelzelle zustande kommt.

Bei *menschlichen Erkrankungen an Grippe* mit akutem Beginn und kurzdauerndem Verlauf mögen sich am Herzen ähnliche Vorgänge, wie hier im Tierversuch dargestellt, abspielen. Die EKG-Veränderungen beim Kaninchen nach Injektion von Grippevirus entsprechen weitgehend den vielfach bei *menschlichen Grippeerkrankungen* beobachteten. Die erst bei Hinzukommen eines bakteriellen Giftes sich bildenden, nachweisbaren *geweblichen Myokardveränderungen* ähneln denen des *Menschen*, und der entsprechende pathologische Kurvenverlauf des EKG weist ebenfalls Ähnlichkeit mit auch beim Menschen beobachteten, stark veränderten Kurven auf. Menschliche Erkrankungen zeigen, daß schwere funktionell und morphologisch sich darstellende Myokardschädigungen bevorzugt bei Grippevirusinfektionen mit bakteriellen Superinfektionen vorkommen (s. o.).

Das Kaninchen ist für solche Untersuchungen gut geeignet, da sein EKG dem menschlichen in vielen Beziehungen entspricht (Kisch und Mitarbeiter; Lepeschkin; Schäfer). Die hier zur Beurteilung herangezogenen ST-Senkungen als Zeichen des *Innenschichtschadens* am Myokard treten beim Menschen und beim Kaninchen auf (Büchner; Schirrmeister; Meesen; Lepeschkin). Im Verlauf akuter Grippeerkrankungen des Menschen betreffen sie in über 80% der Fälle den Kammerendteil und zwar am häufigsten den Verlauf der ST-Strecke (Engtsson; Heinecker; Holzmann; Silber). Die am Kaninchen gewonnenen Kurven stimmen hiermit

überein. Verbreiterungen und Überhöhungen der P-Zacke sowie Verlängerung des AV-Intervalls treten beim Menschen nur sehr selten ein (QUINCKE).

Beim Kaninchen können an sich schon histologische Veränderungen am Herzen gefunden werden; sie sind von den experimentell erzeugten abzutrennen. So finden sich an der Herzbasis oft knötchenförmige Verdickungen ohne pathognomonische Bedeutung (COHRS, JAFFÉ u. MEESEN). MILLER beschreibt, daß von 34 scheinbar gesunden, vorwiegend älteren Kaninchen sich bei 20 Tieren Veränderungen im Sinne einer interstitiellen Myokarditis nachweisen ließen. Schlechte hygienische Stallverhältnisse, Schnupfen und Coccidiose, Avitaminosen, zu hohes Alter der Versuchskaninchen sind für Veränderungen am Herzmuskel verantwortlich zu machen (COHRS, JAFFÉ u. MEESEN).

Im Experiment kann wiederholte parenterale Einverleibung von Streptokokken zur Sensibilisierung der Kaninchen und zu morphologischen Veränderungen am Herzen führen (GÄDEKE u. MARGET). MEESEN untersuchte eine große Anzahl von Tieren aller Art und hat keine Myokarditis gefunden. Die 14 Kontrolltiere der hier vorliegenden Versuche wiesen in keinem Falle histologisch erkennbare Gewebsveränderungen auf.

Die beobachteten *Myokardnekrosen* mit cellulärer Infiltration, die eosinophilen *Fasernekrosen*, ohne nennenswerte celluläre Reaktion, die streifenartigen *Faserverquellungen* und die *interstitielle seröse Reaktion* bei den Versuchstieren sind demzufolge auf die experimentell erzeugte, *kombinierte Toxinwirkung von Virus und Bakterien* zurückzuführen.

Die Ähnlichkeit von Myokardfunktionsstörungen und von geweblichen Veränderungen am Herzmuskel des Menschen und des Kaninchens bei offensichtlich gleichen oder ähnlichen *ätiologischen Zusammenhängen*, wie die kombinierte Toxinwirkung von Virus und Bakterien, legt eine *Übertragung von Ergebnissen* aus Tierversuchen und aus Laboratoriumsbefunden auf Verhältnisse des gesunden und kranken menschlichen Körpers nahe.

Es handelt sich um eine grundsätzliche Frage, inwieweit Analogieschlüsse erlaubt sind. Sie haben mit Zurückhaltung zu erfolgen, zumal wenn sie über die ursprüngliche Fragestellung hinausgehen; handelt es sich doch bei den hier geschilderten Versuchen *nicht* um den *Ablauf echter Infektionen* wie beim Menschen; sie können daher lediglich Hinweise über ein Teilphänomen der mit einer bakteriellen Infektion kombinierten Grippe geben, Auskunft über Zustandekommen und Bedingungen kombinierter — „synergistischer" oder „additiver" — Toxinwirkungen von Virus und Bakterien.

Es bleibt zu prüfen, ob noch andere Mechanismen bei der kombinierten Influenzainfektion wirksam werden und wie groß ihre Bedeutung ist; fernerhin ist wahrscheinlich, daß Viruserkrankungen, bei denen das Virus zu den Receptoren des Körpers in anderer Beziehung steht, wie hier geschildert, gegenüber bakteriellen Infektionen auch ein anderes Verhalten zeigen. Ob dies zutrifft und inwieweit die bei Influenzavirusbakterieninfektionen beschriebenen gemeinsamen Mechanismen auch für andere Viruserkrankungen gelten, bedarf weiterer Untersuchungen.

Die *detaillierte Kenntnis* auch einzelner Vorgänge einer solchen „kombinierten Infektion" kann aber zum Verständis der *Pathogenese* des Gesamtbildes beitragen und therapeutische Überlegungen anregen.

Bei der *Grippemyokarditis* ist bei Berücksichtigung klinischer, pathologisch-anatomischer und experimenteller Beobachtungen demnach ein *Virusbakteriensynergismus* anzunehmen.

Das Influenza A-Virus kann als *Modellvirus* für die Gruppe der Mucoviren (Myxoviren) angesehen werden. Die klinische und pathologisch-anatomische Symptomatik synergistischer Infektionen dieser Viren mit Bakterien erfuhr bisher wohl zahlreiche, aber meist nur *deskriptive Darstellung*; die *Ursachen* einer Änderung von Charakter und Schwere der Virusinfektion bei Hinzutreten von Bakterien blieben aber unbekannt. Zur *Klärung der Pathogenese* „kombinierter Infektionen" mit Mucoviren sollen die vorliegenden Versuche beitragen.

Literatur

Bengtsson, E.: Healthy Subjects and cases with certain electrocardiographic Abnormalities during acute infectious Diseases. Stockholm: Norstedt u. Söner 1957. — Borden, C.: Amer. Heart. J. **39,** 131 (1950). — Borst, M. v.: Münch. med. Wschr. **65,** 1342 (1918). — Bowden, K. M., and E. L. French: Med. J. Aust. **26,** 3 (1958). — Büchner, F.: Beitr. path. Anat. **92,** 311 (1933). — Cohrs, P., R. Jaffé u. H. Meesen: Pathologie der Laboratoriumstiere. Bd. I, S. 2, 3, 6, 8, 9. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958. — Crisalli, M., L. Rainero e G. della Cella: G. Mal. infett. **10,** 608 (1958). — Dauer, C. C.: Publ. Hlth. Rep. (Wash.) **73,** 803 (1958). — Finland, M., F. Parker, M. W. Barnes and L. S. Joliffe: Amer. J. med. Sci. **209,** 455 (1945). — Forbes, J. A.: Med. J. Aust. S. 75 (1958). — Frenreisz, St., u. T. Lakner: Wien. med. Wschr. **109,** 705 (1959). — Gädeke, R., u. W. Marget: Arch. Kinderheilk. **159,** 38 (1959). — Germer, W. D., G. Wölfing, R. Schaub u. K. Daubert: Medizinische **33/34,** 1228 (1958). — Gibson, T. C.: Amer. Heart. J. **57,** 639 (1959). — Goldstein, I., u. A. Kahan: Allergie u. Asthma **5,** 79 (1959). — Hähnel, H.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **14,** 1462 (1959). — Heinecker, R.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 65. Tgg. Dtsch. med. Wschr. **84,** 964 (1959). — Klin. Wschr. **37,** 675 (1959). — Heinlein, H.: mit R. Bieling, Viruskrankheiten des Menschen. S. 60—63. Wiesbaden: Dietrich'sche Verlagsbuchhandlung 1947. — Die Grippe. S. 117 u. 122. Leipzig: Barth 1949. — Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. ref. Klin. Wschr. **37,** 675 (1959). — Henle, W., and G. Henle: Amer. J. Sci. **210,** 362 (1945). — J. exp. Med. **84,** 623 (1946). — Heymann, G.: Z. Hyg. Infekt.-Kr. **138,** 81 (1953). — Hoagland, R. J., and E. Gill: Dtsch. med. Wschr. **82,** 410 (1057). — Hofer, E.: Ärztl. Forsch. **12,** 180 (1958). — Hoff, F.: Fieber, unspezifische Abwehr, unspezifische Therapie. Stuttgart: Thieme 1957. — Holzmann, M.: Klinische Elektrokardiographie. Stuttgart: Thieme 1952. — Höring, F. O.: Dtsch. med. Wschr. **83,** 1375 (1958). — Hosier, D. M., and W. A. Newton jr.: A. M. A. J. Dis. Child. **96,** 492 (1958). — Jacobi, J.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65. Tgg. Dtsch. med. Wschr. **84,** 964 (1959). — Klin. Wschr. **37,** 675 (1959). — Katz, A. M.: Ann. intern. Med. **51,** 212 (1959). — Kellner, A., and Th. Robertson: J. exp. Med. **99,** 495 (1954). — Kisch, B., F. M. Groedel and P. R. Borchardt: Fordham Univ. Studies, Science Series No. 1. New York 1952. — Koopmann, H.: Virchows Arch. path. Anat. **228,** 319 (1920). — Lepeschkin, E.: Das Elektrokardiogramm. Handbuch f. Theorie und Praxis. Dresden u. Leipzig: Steinkopff 1947. — Letterer, E.: Virchows Arch. path. Anat. **317,** 34 (1949). — Lyon, E.: Virus diseases and the cardiovascular system. Guinea Stratton 1956, New York and London. Allergie u. Asthma **3,** 229 (1957). — Marcolongo, F., e U. Caracassi: Atti Congr. Soc. ital. Cardiol. **1,**

7 (1958). — Meesen, H.: Beitr. path. Anat. **102**, 190 (1939). — Miller, C. Ph.: J. exp. Med. **40**, 543 (1924). — Moeschlin, S.: Schweiz. med. Wschr. **88**, 655 (1958). — Müller, N.: Arch. Kinderheilk. **155**, 260 (1957). — Müller, H., u. G. Veith: Med. Klin. **52**, 1901 (1957). — Oswald, N., R. A. Shooter and M. P. Curwen: Brit. med. J. **11**, 1305 (1958). — Pearce, J. M.: The Pathogenesis and Pathology of viral Diseases. John G. Kidd, Columbia University Press, N. Y. 1950. — Quincke, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 18.—21. 4. 1933. **45**, 390 (1933). — Romano, C., e R. Pongiglione: G. Mal. Infett. **10**, 618 (1958). — Romberg, E. v.: Zit. n. F. Roulet. — Roulet, F.: Virchows Arch. path. Anat. **295**, 438 (1935). — Sandritter, W., u. G. Heymann: Frankfurt. Z. Path. **64**, 285 (1953). — Saphir, O.: Amer. Heart J. **57**, 639 (1959). — Arch. Path. **32**, 1000 (1941); **33**, 88 (1942). — Saphir, O., G. D. Amromin and H. Yokoo: Amer. J. med. Sci. **231**, 168 (1956). — Saphir, O., S. A. While and I. M. Reingold: Amer. J. Dis. Childh. **67**, 294 (1944). — Schäfer, H.: Das Elektrokardiogramm, S. 273, 274. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951. — Schirrmeister, S.: Arch. Kreisl.-Forsch. **5**, 264 (1939). — Schmori, G.: Münch. med. Wschr. **66**, 394 (1919). — Schukowa, E. K.: Dtsch. med. Wschr. **83**, 519 (1958). — Selye, H.: Münch. med. Wschr. **101**, 20 (1959). — Silber, E. N.: Ann. intern. Med. **48**, 228 (1958). — Skanse, B., and G. Miorner: Lancet **1959/I**, 1121. — Stickl, H.: Z. Kinderheilk. **80**, 519 (1958). — Stickl, H., u. H. Böcker: Z. Kinderheilk. **81**, 389 (1958). — Stickl H., Ch. Fabry u. I. Kersting: Z. Kinderheilk. **82**, 495 (1959). — Tuveri, A., F. Pitzus e R. Riccardi: G. Mal. Infett. **10**, 865 (1958). — Uflacker, H.: Arch. Kinderheilk. **149**, 144 (1954). — Walsh, J., G. E. Burch, A. White, W. Mogabgab and L. Dietlein: Ann. intern. Med. **49**, 502 (1958). — Westphal, O., O. Lüderitz, B. Kickhofen, E. Eichenberger and W. Keiderling: The Mechanism of Inflammation. An International Symposium, S. 187, 1953, gehalten Sept. 1953 in Montreal.

Dr. H. Stickl, Universitäts-Kinderklinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 18—22 (1960)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Harnapp)

Leukocytenfunktionen bei Morbus haemolyticus neonatorum

Von
H.-W. Kintzel

(Eingegangen am 12. Februar 1960)

Inwieweit bei antikörperbedingten hämolytischen Erkrankungen auch das leukocytäre System einer Einwirkung von Antikörpern ausgesetzt ist, wurde bisher wenig untersucht. Durch Evans und Mitarbeiter wurde das Interesse zunächst auf eine Mitbeteiligung der Thrombocyten gelenkt. Er wies darauf hin, daß bei erworbenen hämolytischen Anämien neben den Erythrocyten auch die Thrombocyten durch Autoantikörper geschädigt würden. Seine Beobachtungen konnten vielerorts bestätigt werden und führten zur Aufstellung des Begriffes der Immunothrombopenie. Auch beim Morbus haemolyticus neonatorum (M. h. n.) findet man relativ häufig Thrombopenien, gelegentlich sogar extrem niedrige Blutplättchenwerte. Es liegt nahe, die Thrombocytenverminderung als Folge einer Rh-Antikörpereinwirkung aufzufassen. Bisher konnten jedoch in den Thrombocyten keine Rh-Antigene gefunden werden (Meyer, Wuilleret u. Hässig; Ashhurst, Doreene, Bedford u. Coombs).

Die Veränderungen des weißen Blutbildes beim M. h. n., die durch das Erscheinen von Myeloblasten und Myelocyten im peripheren Blut gekennzeichnet sind und zur Namensgebung Erythro-Leukoblastose führten, lassen auch eine gesteigerte Granulopoese infolge einer Leukocytenschädigung durch Rh-Antikörpereinwirkung in Erwägung ziehen. Auch selten zu beobachtende, über Wochen anhaltende Leukopenien bei M.h.n. (Ballowitz, Heymann) könnten darauf hindeuten, daß die Rh-Antikörper direkt auf die Leukocyten Einfluß nehmen. Während Thomsen (1930) durch Absorptionsteste das Vorliegen von A- und B-Antigenen in den Leukocyten nachweisen konnte, muß die Frage nach dem Vorhandensein von Rh-Substanzen in den Leukocyten noch offen gelassen werden. Schmidt versuchte die Rh-Antigene an Leukocyten, die aus dem Urin von Rh(D)-Kranken mit frischer Pyurie gewonnen wurden, durch Agglutination und Absorption nachzuweisen. Die beobachteten Titersenkungen ergaben keine überzeugenden Resultate. Die von K. u. L. Ballowitz vorgenommene Einwirkung von Immunsera auf Knochenmarkkulturen ließen auf Grund der vereinzelt beobachteten Leukocytenver-

änderungen das Vorhandensein von Rh-Substanzen in den Leukocyten vermuten.

Neben den Versuchen des direkten Nachweises von Rh-Antigenen in den Leukocyten, die bisher keine eindeutigen Resultate ergaben (s. auch TWIBLE, TULLIS u. DIAMOND), besteht noch die Möglichkeit, aus der Funktion der Leukocyten Hinweise für eine evtl. Antikörpereinwirkung zu erhalten. Läßt man beispielsweise gegen menschliches Knochenmark gerichtete tierische Immunseren auf Leukocyten einwirken, so ist eine Aufhebung bzw. starke Verminderung von Chemotaxis und Phagocytose nachweisbar. Sollte sich beim M.h.n. eine Antigen-Antikörperreaktion auch an den Leukocyten abspielen, müßte ebenfalls mit einer Beeinträchtigung der Leukocytenfunktion zu rechnen sein. Wir haben deshalb an den Leukocyten erythroblastosekranker Neugeborener das Phagocytosevermögen und die Wanderungsgeschwindigkeit im Vergleich zu gesunden, ausgetragenen Kindern untersucht.

A. Phagocytose

Das Phagocytosevermögen wurde in Anlehnung an eine von L. BALLOWITZ angegebene Methode im Objektträgerpräparat geprüft. Hierfür wurde zu 0,9 ml durch Nabelkatheterisierung gewonnenem Blut 0,1 ml einer Keimaufschwemmung hinzugegeben. Als Testkeim wurde der Staphylokokkenstamm SG 511 gewählt. Die Staphylokokkensuspension stammte von einer 24 Std bebrüteten Staphylokokkenbouillon und wurde mit Ringerlösung auf eine Keimzahl von 300—350000 pro mm^3 eingestellt. Die Einstellung erfolgte mit dem Trübungsmeßgerät am Zeiß-Pulfrich-Photometer und wurde durch Auszählung in der Zählkammer kontrolliert. Blut und Keimsuspension wurde gut gemischt und davon auf 2 Objektträger, die sich in einer feuchten Kammer befanden, jeweils ein Tropfen gegeben. Die Bebrütung erfolgte über 2 Std bei 37° C. Danach wurde mit einer Platinöse das Blutgerinnsel entfernt und die verbleibenden Erythrocyten- und Serumreste mit zimmerwarmer Ringerlösung vorsichtig abgespült. Die auf dem Objektträger befindliche Lösung wurde mit Fließpapier sorgfältig abgesaugt. Nach Lufttrockung erfolgte 10 min lang Fixation in Methylalkohol und anschließend Färbung nach GIEMSA. Durch Auszählen von 200 Granulocyten (je Objektträger 100) wurde dann der Phagocytosefaktor (Prozentsatz der Granulocyten mit phagocytierten Staphylokokken) und der Phagocytoseindex (durchschnittliche Zahl der von den einzelnen Granulocyten phagocytierten Staphylokokken) ermittelt.

Als Vergleichsgruppe wurden zunächst 47 gesunde Neugeborene herangezogen, denen innerhalb von 24 Std post partum mit einem Nabelkatheter die Blutproben entnommen wurden. Bei dieser Gruppe fand sich ein Leukocytenmittelwert von 19200 pro mm^3 und ein durchschnittlicher Phagocytosefaktor von 71,4 mit einem Phagocytoseindex von 5,74. Bei 20 an M.h.n. erkrankten Neugeborenen wurde auf gleiche Weise innerhalb des 1. Lebenstages vor der Austauschtransfusion Blut entnommen und untersucht. Es ergab sich hierbei ein Leukocytenmittelwert von 25600, ein Phagocytosefaktor von 67,2 und ein Phagocytoseindex von 5,04. Es war also kein signifikanter Unterschied zwischen dem Phagocytosevermögen der Leukocyten erythroblastotischer Neugeborener und denen gesunder Kinder nachweisbar. Die geringe Differenz wird durch die durchschnittlich höhere Leukocytenzahl bei den an M. h.n. erkrankten Kindern erklärt. Denn bei gleicher Keimzahl nimmt mit zunehmender Leukocytenzahl sowohl die Zahl der phagocytierenden Zellen (JUNG) als auch die Menge der von der einzelnen Zelle aufgenommenen Keime ab (HANKS).

B. Motalität

Zur Bestimmung der Geschwindigkeit amoeboider Bewegungen der Granulocyten können verschiedene Verfahren in Anwendung gebracht werden. Die Berechnung des Weges einzelner Leukocyten in Deckglaspräparaten durch Ausmessung im Ocularnetz wurde zuerst von Philipsborn beschrieben und von ihm ausgebaut. Seitz u. Führus nahmen diese Beobachtungen in ähnlicher Weise mit einem Phasenkontrastmikroskop vor.

Besser lassen sich die Bewegungen von Zellgruppen erfassen. Hier kann einmal planimetrisch die Größe der Auswanderungszone der Leukocyten aus Leukocyten- oder Knochenmarkkulturen pro Zeiteinheit erfaßt werden (Lettré, Kosenow und K. u. L. Ballowitz). Oder man untersucht die Leukocytenwanderung in gerichteter Bewegung in Capillarröhrchen (Wright; Ketchel u. Favour) bzw. in flachen Objektträgerkammern (Martin; Pierce; Middlebrook; Dubos; Cluff; Ballowitz u. Schäfer), wobei die zurückgelegte Strecke rein linear gemessen werden kann.

Wir haben zur Bestimmung der Wanderungsgeschwindigkeit die Objektträgerkammermethode benutzt. Zur Herstellung der Kammern ließen wir uns zunächst aus Parafilm (Hersteller: Marathon Corporation, Menasha Wis. USA) U-förmige Blättchen in der Breite und in der halben Länge eines Objektträgers ausstanzen. Jeweils 2 solcher U-förmigen Blättchen wurden aufdeckend auf einen Objektträger gebracht, mit einem rechteckigen Deckgläschen von der Größe des Blättchens bedeckt und für 5 min bei 110° C in einem Heißluftsterilisator belassen. Durch die Hitzeeinwirkung erweicht die Parafilmmasse und verbindet Objektträger und Deckglas fest miteinander. Nach dem Erkalten ist dann eine U-förmige, sehr flache Kammer entstanden, deren Parafilmwände der Belastung des späteren Zentrifugierens gewachsen sind. Das zu untersuchende Blut haben wir sofort nach der Abnahme in einer Verdünnung von 1:8—12000 mit Heparin (Gedeon Richter A. G., Budapest, 25000 IE pro 5 ml) vermischt. Das heparinisierte Blut wird dann in die Kammer gefüllt und der obere Rand mit Paraffin vom Schmelzpunkt 38—40° C verschlossen. Danach werden die Kammern in große Zentrifugengläser gestellt und 8 min bei 1200 Umdrehungen zentrifugiert. Einfüllen und Zentrifugieren des Blutes muß bei Temperaturen von 4° C erfolgen, um ein Festsetzen der Leukocyten an der Glaswand zu verhindern. Steht keine Kältezentrifuge zur Verfügung, müssen die Zentrifugengläser mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gefüllt werden. Durch das Zentrifugieren setzen sich die Leukocyten in einer gegen das Plasma und die Erythrocyten scharf begrenzten Zone ab. Die Dicke der Leukocytenschicht wird mit einem Ocularmikrometer bestimmt. Daraufhin werden die Objektträgerkammern in senkrechter Stellung bei 37° C bebrütet. Bei dieser Temperatur kommt es nun zur Gerinnung des Blutes und die Leukocyten bewegen sich entlang der Fibrinfäden nach oben. Nach 3 und 6 Std haben wir den dabei zurückgelegten Weg ausgemessen.

Um Vergleichswerte zu erhalten, untersuchten wir zunächst bei 30 gesunden Neugeborenen am 1. Lebenstag die Leukocytenwanderung. Das Blut wurde wieder mittels Nabelkatheterisierung gewonnen.

Es ergab sich hierbei nach 3 Std eine durchschnittliche Wanderung von 1109 μ im Mittel (schwankend zwischen 780 und 1690), nach 6 Std eine solche von 1689 μ im Mittel (schwankend zwischen 1150 und 2410). Um zu ermitteln, ob die Wanderungsgeschwindigkeit evtl. durch die Zahl der Leukocyten beeinflußt werden könnte, haben wir innerhalb dieser Gruppe die Wegstrecke der Kinder mit Leukocytenzahlen über 20000

denen mit darunter liegenden Leukocytenwerten gegenübergestellt. Es zeigte sich hierbei keinerlei Abhängigkeit der Wanderungsgeschwindigkeit von der Zahl der Leukocyten. Auch eine Beziehung zum Körpergewicht, wie sie BALLOWITZ u. SCHÄFER bei Untersuchungen an gesunden Erwachsenen fanden, ließ sich bei den Neugeborenen noch nicht nachweisen. Bei 20 an M.h.n. erkrankten Neugeborenen wurde dann in gleicher Weise die Wanderungsgeschwindigkeit geprüft. Hierbei fand sich nach 3 Std eine zurückgelegte Wegstrecke von durchschnittlich 1031 μ im Mittel (schwankend zwischen 710 und 1580) und nach 6 Std eine solche von 1616 μ im Mittel (schwankend zwischen 1090 und 2150). Die ermittelten Zahlen differieren in beiden Gruppen also nur unwesentlich voneinander.

Besprechung der Ergebnisse

Die Untersuchungen der Phagocytosefähigkeit und der Wanderungsgeschwindigkeit der Leukocyten bei jeweils 20 an M.h.n. erkrankten Neugeborenen ergaben praktisch die gleichen Resultate, wie sie bei Kontrollgruppen gleichalter gesunder Neugeborener erhoben wurden. Hinzugefügt werden muß, daß nach den Arbeiten von TUNNICLIFF und TOBLER die phagocytotische Kraft der Neugeborenenleukocyten der der Erwachsenen nicht nachsteht und auf Grund der Untersuchungen von BALLOWITZ u. SCHÄFER bei ihnen auch das Wanderungsvermögen wie bei den Erwachsenen ausgebildet ist. Die geprüften Leukocytenfunktionen sind also bei Neugeborenen bereits voll entwickelt. Auf Grund unserer Ergebnisse lassen sich von den beiden untersuchten Leukocytenfunktionen her keine Hinweise für eine Schädigung der Leukocyten durch eine Antigen-Antikörperreaktion beim Rh-bedingten M.h.n. ableiten. Wenn eine solche überhaupt stattfindet, dann könnte sie sich nur in geringem Umfang ohne Beeinträchtigung der Leukocytenfunktionen, wie wir sie sonst unter Einwirkung von heterologen Immunseren beobachten können, vollziehen. Oder man nimmt an, daß nur einem geringen Prozentsatz der Leukocyten das Rh-Antigen zu eigen ist, wie es beispielsweise BOLHUIS für die Organzellen angibt. Er rechnet damit, daß bei 10—15% aller Rh-Menschen das Rh-Antigen in den Organzellen vorhanden ist. Sollte diese Annahme zutreffen, und würden nur bei diesem geringen Prozentsatz der Neugeborenen die Leukocyten in ihrer Funktion gestört sein, dann wäre dieses herabgeminderte Leistungsvermögen bei unseren Durchschnittswerten allerdings nicht erkennbar. Auffallend geringe Werte, die für diese Annahme sprechen könnten, fanden sich jedenfalls nicht. Unsere Ergebnisse zeigen ferner, daß die bei den Erythroblastosekindern erhöhten Serumbilirubinkonzentrationen (im Durchschnitt 12,43 mg indirektes Bilirubin gegenüber 5,26 mg bei den gesunden Neugeborenen) ohne Einflußnahme auf die Leukocytenfunktion blieben.

Zusammenfassung

Das Vorhandensein von Rh-Antigenen in den Leukocyten konnte bisher nicht bewiesen werden. Ausgehend von der Annahme, daß eine eventuelle Antigen-Antikörperreaktion an den Leukocyten deren Funktion beeinträchtigen würde, wie dies bei Einwirkung heterologer Immunsera beobachtet wird, wurde die Phagocytosefähigkeit und das Wanderungsvermögen der Leukocyten an Rh-Erythroblastose erkrankter Neugeborener untersucht. Im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern fanden sich fast völlig gleiche Resultate. Diese Untersuchungen ergaben also keinerlei Hinweis für das Vorliegen einer Antikörpereinwirkung auf die Leukocyten beim Rh-bedingten M.h.n.

Literatur

ASHHURST, A., E. DOREENE, D. BEDFORD and R. R. A. COOMBS: Vox Sang. (Basel) **1**, 235 (1956). — BALLOWITZ, L.: Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. **167**, 529, 548 (1957); **168**, 95 (1957). — BALLOWITZ, K., u. L. BALLOWITZ: Z. Immun.-Forsch. **111**, 90 (1954). — BALLOWITZ, L., u. H. SCHÄFER: Z. Kinderheilk. **76**, 551 (1955). — BOLHUIS, J. H.: Maandschr. Kindergeneesk. **18**, 115 (1950). — CLUFF, L. E.: J. exper. Med. **98**, 349 (1953). — DAMEROW, R.: Klinik und Praxis der Immunhämatologie Jena: Fischer 1958. — EVANS, R. S., and T. R. DUANE: Blood **4**, 1196 (1949). — EVANS, R. S., K. TAKAHASHI, R. T. DUANE, R. PAYNE and LIU CHI-KONG: Arch. intern. Med. **87**, 48 (1951). — FÜHRUS, CH., u. W. SEITZ: Dtsch. med. Wschr. **79**, 900 (1954). — HAGER, H., u. H. STICKEL: Z. Kinderheilk. **79**, 21 (1957). — HANKS, J. A.: J. Immunol. **38**, 159 (1940). — HEYMANN, S.: S. Afr. med. J. **24**, 576 (1950). — JUNG, R. V.: Proc. soc. exp. Biol. (N. Y.) **29**, 981 (1932). — KETCHEL, M. M., and C. FAVOUR: B.-Science **118**, 79 (1953). — J. exp. Med. **101**, 647 (1955). — KOSENOW, W.: Z. Kinderheilk. **73**, 653 (1953). — LETTRÉ, H.: Naturwissenschaften **33**, 75 (1946). — MARTIN, S. P., C. H. PIERCE, G. MIDDLEBROOK and R. J. DUBOS: J. exp. Med. **91**, 381 (1950). — MEYER, W., B. WUILLERET u. A. HÄSSIG: Z. Immun.-Forsch. **112**, 369 (1955). — PHILIPSBORN, E. v.: Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 346 (1925). — Med. Mschr. **12**, 100 (1958). — RACE, R. R., u. R. SANGER: Die Blutgruppen des Menschen. Stuttgart: Thieme 1958. — SCHMIDT, M.: Rh-Antigen in Leukocyten. Inaug.-Diss. Berlin 1955. — THOMSEN, O.: Acta path. mikrobiol. scand. **7**, 250 (1930). — TWIBLE, E. A., J. L. TULLIS and L. K. DIAMOND: In TULLIS: Blood cells and Plasma Proteins. New York: Acad. Press. 1953; zit. n. R. DAMEROW. — WIESENER, H., u. J. SCHULZE: Z. Kinderheilk. **80**, 111 (1957). — WRIGHT, A. E.: Lancet **1917/I**, 939, **1918**, 129.

Dr. H.-W. KINTZEL, Dresden A 16, Fetscherstraße 74, Kinderklinik der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 23—38 (1960)

Aus der Städtischen Kinderklinik Stuttgart
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. E. Grundler)*

Ergebnisse bei der Behandlung der fetalen Erythroblastose unter besonderer Berücksichtigung der Mortalität und Spätprognose

Von

W. Neu

(Eingegangen am 29. Januar 1960)

Obwohl in den letzten Jahren eine große Zahl von Veröffentlichungen über die Erfolge bei der Behandlung der fetalen Erythroblastose erschienen ist, finden sich nur selten genaue Zahlenangaben bezüglich der Spätprognose. Dies veranlaßte uns, das Krankengut der Städtischen Kinderklinik Stuttgart aus den Jahren 1947—1959 besonders im Hinblick auf die weitere geistige und körperliche Entwicklung unserer Patienten auszuwerten. Wir konnten alle behandelten Kinder katamnestisch erfassen. Dies geschah zum Teil bei ambulanten oder stationären Nachuntersuchungen in der Klinik, teils gaben uns die behandelnden Hausärzte freundlicherweise genaue Auskünfte. Wo uns diese Möglichkeiten fehlten, konnten wir durch einen detaillierten Fragebogen, der von den Eltern der Kinder in allen entscheidenden Punkten genau ausgefüllt wurde, uns die notwendigen Informationen besorgen.

A. Übersicht über das Krankengut

1. Zur Diagnostik

Wir wollen hier nur kurz einige Hinweise auf die diagnostischen Maßnahmen und die Indikationsstellung zur Austauschtransfusion geben, wie sie in den letzten Jahren bei uns üblich waren.

Wir erbitten von den einweisenden Entbindungsanstalten nach Möglichkeit Blut von Mutter und Vater des erkrankten Kindes, um bei einer Unverträglichkeit im AB0-System auch Testblut vom Vater zu haben. Zur ersten Orientierung werden die Blutgruppe und der Rh-Faktor bestimmt und der direkte Race-Coombs-Test durchgeführt. Findet sich bei entsprechender Rh-Konstellation ein positiver Coombs-Test, wird stets ein Austausch vorgenommen (vgl. bei Bruynoghe; Hyman u. Sturgeon; Sturgeon; Rothstein; de Vries; Thomas; Hempel u. Schmidt).

* Der Leitung des Städtischen Gesundheitsamtes Stuttgart sind wir für die rasche Erledigung der serologischen Untersuchungen, dem Leiter der Blutzentrale des Katharinenhospitals Stuttgart für die umgehende Besorgung der benötigten Blutkonserven zu besonderem Dank verpflichtet.

Bei zweifelhaftem Coombs-Test und entsprechender Rh-Konstellation entscheiden die klinischen Symptome (Ikterus innerhalb der ersten 48 Std post partum, erniedrigte Hämoglobinwerte und Erythrocytenzahlen bei Anisocytose, Polychromasie und Erhöhung der Zahl der Erythroblasten im peripheren Blut, erhöhtes und weiter ansteigendes Serumbilirubin) über die Indikationsstellung einer Austauschtransfusion. Die serologischen Untersuchungen bei Unverträglichkeiten im ABO-System wurden im Laboratorium des Städtischen Gesundheitsamtes Stuttgart durchgeführt.

II. Allgemeiner Überblick

Von 1947 bis 1959 (einschließlich Juli) wurden an der Städtischen Kinderklinik Stuttgart 110 Kinder wegen einer fetalen Erythroblastose behandelt. Es waren 59 Mädchen (53,7%) und 51 Knaben (46,3%).

Tabelle 1. *Zahl der Kinder je nach Art der Unverträglichkeit*

Art der Unverträglichkeit	Zahl der Kinder in den Jahren			
	1947—1959	1947—1954	1955—1956	1957—1959
Rh (Anti-D)	89 (84,6%)	37	16	36
Rh (Anti-C oder -E)	4	3	—	1
0 : A	13 (11,8%)	2	2	9
0 : B	3 (2,7%)	—	—	3
A : B	1 (0,9%)	—	—	1
Gesamtzahl	110	42	18	50

1. Aufteilung nach der Art der Inkompatibilität (s. dazu auch Tabelle 1). Bei 93 Kindern handelte es sich um eine Rh-Unverträglichkeit. Bei 89 Kindern fanden wir Antikörper gegen D, bei einem Kind gegen E. 3 Kinder kamen mit einer klinisch sicheren fetalen Erythroblastose mit gleicher Blutgruppe und gleichem Rh-Faktor wie die Mütter (es wurde nur mit Anti-D getestet) zur Aufnahme. Die Art der Unverträglichkeit wurde damals nicht näher untersucht, wahrscheinlich handelte es sich in diesen Fällen um eine Rh-Untergruppen-Unverträglichkeit gegen C oder E. Bei 13 Kindern lag eine Blutgruppenunverträglichkeit zwischen den Gruppen 0 und A, bei 3 Kindern zwischen 0 und B und bei einem Kind zwischen A und B vor.

2. Geburtsmodus. Ausgetragen und spontan geboren wurden 79 Kinder. 13 Kinder kamen als Frühgeburten spontan zur Welt (davon 4 Kinder aus Zwillingsschwangerschaften). 2 Zwillingsschwangerschaften wurden zum errechneten Termin spontan entbunden, eines der 4 Kinder war gesund. 7 Kinder wurden wegen Antikörperanstiegs bei den Müttern 2—4 Wochen vor dem errechneten Termin durch Sectio caesarea entbunden. Aus geburtshilflicher Indikation wurden 6 Kinder zum errechneten Termin, 2 Kinder 4 bzw. 5 Wochen vor dem errechneten Termin durch Sectio caesarea entbunden.

3. Anamnestische Hinweise. Anamnestisch ist erwähnenswert, daß 18 Kinder aus einer ersten Gravidität stammen. Nur bei 3 von 13 Kindern mit einer Rh-Unverträglichkeit fand sich in der Vorgeschichte, daß die

Mütter ohne Berücksichtigung des Rh-Faktors Bluttransfusionen erhalten hatten. Bei 4 Kindern mit 0:A- und einem Kind mit 0:B-Unverträglichkeit aus erster Gravidität fand sich in der Anamnese kein Anhalt für eine Sensibilisierung.

41 Kinder stammten aus 2., 26 Kinder aus 3., 14 Kinder aus 4., 6 Kinder aus 5., 1 Kind aus 6., 1 Kind aus 8., 1 Kind aus 9. und 2 Kinder aus 10. Schwangerschaft. Bei diesen Kindern waren Aborte bzw. Früh- oder Tot- oder Normalgeburten von an fetaler Erythroblastose erkrankten oder gesunder Geschwister vorausgegangen.

III. Aufteilung nach Jahresgruppen

Um die Fortschritte der Behandlungsergebnisse und die Unterschiede der vorwiegenden Behandlungsform im gesamten Beobachtungszeitraum

Tabelle 2. *Zahl der Kinder nach Art der Behandlungsform*

Therapieform	Zahl der Kinder in den Jahren			
	1947—1959	1947—1954	1955—1956	1957—1959
Austausch	80 (72,7%)	17 (40,5%)	14 (77,8%)	49 (98%)
Transfusionen	22 (20,0%)	18 (42,9%)	3 (16,7%)	1 (2%)
Symptomatisch	8 (7,3%)	7 (16,6%)	1 (5,5%)	— —
Gesamtzahl	110	42	18	50

besser aufzeigen zu können, haben wir folgende Aufteilung nach Jahresgruppen vorgenommen.

1. Gesamter Beobachtungszeitraum 1947—1959. Dieser wird aufgeteilt und gegenübergestellt den Gruppen 2. 1947—1954, 3. 1955—1956 und 4. 1957—1959.

Diese Einteilung erschien uns zweckmäßig, da in Gruppe 2 (1947 bis 1954) noch rund 40% der Kinder nur mit Bluttransfusionen behandelt wurden. Soweit damals schon Austauschtransfusionen (etwa 40% der Kinder) gemacht worden waren, unterschieden sie sich in Technik, Menge, Zusätzen und Dauer sehr erheblich von der heutigen Methode. Häufig waren es nur größere Transfusionen verbunden mit einem geringfügigen Aderlaß. 1955—1956 wurde die Mehrzahl der Kinder mit einer Austauschtransfusion behandelt. Es finden sich deutliche Fortschritte gegenüber Gruppe 2. Diese Fortschritte konnten 1957—1959 noch erheblich verbessert werden.

Einen Überblick über die Kinderzahl je nach Art der Unverträglichkeit und nach der Therapieform in den einzelnen Jahresgruppen geben die Tabellen 1 und 2.

B. Therapieformen

I. Symptomatische Behandlung

Wo in den folgenden Abschnitten von symptomatischer Behandlung die Rede sein wird, handelte es sich um Fälle, in denen die Kinder entweder in moribundem Zustand zur Aufnahme kamen und damit eine Behandlung mit Bluttransfusionen oder gar einer Austauschtransfusion nicht mehr möglich war, oder es war eine solche Behandlung nicht notwendig bzw. nicht mehr erfolgversprechend. Vorwiegend waren es Kinder, die moribund aufgenommen wurden. Sie erhielten nur Kreislaufmittel und Analeptika.

II. Behandlung mit Bluttransfusionen

Wurden die Kinder mit Bluttransfusionen behandelt, dann erhielten sie — je nach Schweregrad des Krankheitsbildes und der Anämie — während der ersten Lebenstage täglich 30—80 ml Blut.

Dabei wurde bei Rh-Unverträglichkeit gruppengleiches Rh-negatives Blut, bei Unverträglichkeit im AB0-System ein Mischblut aus Erythrocyten der Gruppe 0, die in AB-Plasma aufgeschwemmt waren, transfundiert. Zusätzlich wurden Periston (später Periston N), Glucose- bzw. Fructoselösungen und Vitamine infundiert. Ein Teil der Kinder erhielt Cortison per os. Meistens waren im weiteren Verlauf durch erneutes Absinken des Hämoglobins noch mehrere Transfusionen notwendig.

III. Behandlung mit Austauschtransfusion

Das grundsätzliche Vorgehen ist heute bei Austauschtransfusionen weitgehend einheitlich. Wir wollen kurz einige Besonderheiten unserer jetzigen Methodik erwähnen, die nach unserer Ansicht dazu beigetragen haben, daß in den letzten Jahren keine Zwischenfälle während des Austausches aufgetreten sind und wir gute Behandlungserfolge erreicht haben.

Soweit noch möglich, wurde durch die Nabelvene, sonst durch die Vena saphena ausgetauscht. Hier sei bemerkt, daß es uns bei einem Kind noch am 9. Lebenstag gelang, durch die Nabelvene auszutauschen. Die zum Austausch bestimmte Blutmenge betrug $^2/_{10}$ des kindlichen Körpergewichtes, was der 2fachen kindlichen Blutmenge entspricht (vgl. Wiener et al., Hempel u. Schmidt). Damit werden etwa 85% des kindlichen Blutes ausgetauscht. Die Einfuhr lag um 30—60 ml höher als die Ausfuhr (vgl. Wallerstein). Wie bei den Transfusionen beschrieben, wurde gruppengleiches Rh-negatives bzw. ein Mischblut verwendet.

Wichtig erscheint uns, daß der *Austausch langsam* vorgenommen wird. Im Durchschnitt dauerte er für 500—600 ml Blut 2—4 Std. Dabei wurden pro Austauschschritt 20 ml in 8—10 min getauscht. Nach jeweils 50 ml Blut wurde 1 ml 10%iges Calcium gluc. (Sandoz) gegeben. Diese Maßnahme war notwendig, da wir nur Konservenblut zur Verfügung hatten, dessen Stabilisator Citrat enthält (vgl. Keuth, Wexler et al., Brancato, Wallerstein). Durch den langsamen Austausch und die Calciumzufuhr haben wir in keinem Fall Zwischenfälle, wie z. B. Krämpfe, beobachtet, die auf eine Verminderung des Calcium durch das Citrat zurückzuführen wären. Damit bei der relativ langen Dauer des Austausches keine Störung durch Thrombenbildung oder Verlegung des Katheters eintrat, wurde dem Blut Liquemin

beigegeben (bis zu 5000 IE pro Austausch). Wir haben in keinem Fall bei diesem Liqueminzusatz eine hämorrhagische Diathese beobachtet. Zum Abschluß des Austausches wurden noch Periston N, Laevosan, Solu-Decortin H und ein Antihistaminicum durch den Katheter infundiert. Ein 2. Austausch war bei diesem Vorgehen in keinem Falle notwendig.

Schmidt hat in einer Versuchsreihe den Effekt von Periston N auf den Bilirubinspiegel im Serum geprüft. Er kommt dabei zu dem Ergebnis, daß das Periston N nicht als Vehikel für das Bilirubin dient, sondern lediglich das Serumalbumin freisetzt, dem die Hauptrolle bei der Bindung des Bilirubins zukommt. Das Absinken des Bilirubins erfolge nicht durch eine vermehrte Ausscheidung in Galle oder Harn, sondern durch ein vermehrtes Abwandern in das Gewebe in Bindung an Albumin. Demnach müßte man bei Verwendung von Periston N eher die Entstehung eines Kernikterus erwarten. Wir konnten jedoch seit der regelmäßigen Verwendung von Periston N einen Kernikterus nicht häufiger beobachten. Eine Erklärung hierfür ist uns nicht bekannt. Es ist jedoch zu überlegen, daß ein Kernikterus erst sekundär auf Grund einer vorherigen Hirnläsion durch Hypoxämie oder eine lokale Antigen-Antikörperreaktion entsteht (vgl. Wiener u. Wexler). Werden durch eine frühzeitige Austauschtransfusion die Hypoxämie und Hämolyse beseitigt und gleichzeitig der erhöhte Bilirubin- und Antikörperspiegel gesenkt, dann kann das Periston N, auch wenn es zu vermehrter Abwanderung von Bilirubin in das Gewebe indirekt beiträgt, die Gefahr der Entstehung eines Kernikterus wohl kaum erhöhen, da die Vorschädigung des Hirngewebes weitgehend vermieden ist. Ferner hat das Periston N doch sicher eine gefäßabdichtende Wirkung und schaltet sich hemmend in die Antigen-Antikörperreaktion ein, so daß im Endeffekt eine zusätzliche Verbesserung der Behandlungsergebnisse zu resultieren scheint.

IV. Nachbehandlung — Ernährung — Verlauf

Die Nachbehandlung erfolgt in den ersten Tagen mit noch 2—3 kleineren Transfusionen und Infusionen (Periston N, Laevosan, Solu-Decortin H, Vitamine). Zur Vermeidung von Nachblutungen wird Konakion verabreicht (vgl. Schmidt; Hempel u. Schmidt). Die Prednisolonbehandlung wird mit fallender Dosierung ausgeschlichen. Außerdem erhalten die Kinder grundsätzlich über einige Tage Penicillin, um vor allem eine Nabelinfektion zu vermeiden (vgl. Bakx et al.).

Als Nahrung wird anfangs pasteurisierte Frauenmilch gegeben. Da die Milch erhitzt ist und zudem häufig nicht von der Mutter sondern von einer Spenderin stammte, können wir zu der Frage nicht Stellung nehmen, ob die Ernährung mit Muttermilch, die eventuell Antikörper enthält, einen ungünstigen Einfluß auf den Verlauf hat. Später wird die Ernährung über Eledon mit steigendem Nährzuckerzusatz auf Pelargon umgestellt.

Wie Robertson sowie Schäfer u. Fischer, Giblett, Ballowitz und Wiener et al., Veeneklaas, haben auch wir fast regelmäßig im weiteren Verlauf — meistens in der 3.—5. Lebenswoche — ein erhebliches Absinken des Hämoglobins beobachtet. Diese, durch eine zu Beginn der Erkrankung bestehende Markhemmung bedingte Anämie, ließ sich durch nochmalige kleine Transfusionen gut beheben.

C. Ergebnisse

I. Mortalität

In den Tabellen 3—6 geben wir eine detaillierte Übersicht über Todestag und Todesursache je nach Behandlungsbeginn und Therapieform. Bei der Todesursache unterscheiden wir a = Tod unmittelbar an der fetalen Erythroblastose und b = Tod an anderer Ursache.

Tabelle 3

Todestag und Todesursache je nach Behandlungsbeginn und -form (1947—1959)

Therapiebeginn	Kinderzahl	Therapieform	Kinderzahl	Gestorben am Lebenstag bzw. -woche										Gesamt	Todesursache	
				1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	II.	III.	IV.		a	b
1. Tag	46			5	2	1	1			1				10	10	—
		Aust.	40	1	2	1	1			1				6	6	—
		Trafs.	2											—		
		sympt.	4	4										4	4	—
2. Tag	18										1			1	1	—
		Aust.	15											—		
		Trafs.	3								1			1	1	—
3. Tag	13					2	3							5	4	1
		Aust.	8			1	1							2	2	—
		Trafs.	3			1	1							2	2	—
		sympt.	2				1							1	—	1
4. Tag	11						2						2	4	2	2
		Aust.	11				2						2	4	2	2
5. Tag	5							2						2	2	—
		Aust.	3					2						2	2	—
		Trafs.	1											—		
		sympt.	1											—		
6. Tag	3												3	3	—	3
		Aust.	1										1	1	—	1
		Trafs.	2										2	2	—	2
7. Tag	3												1	1	—	1
		Aust.	1											—		
		Trafs.	2										1	1	—	1
II. Woche	7												1	1	—	1
		Aust.	1											—		
		Trafs.	6										1	1	—	1
III. Woche	1													—		
		Trafs.	1											—		
IV. Woche	1													—		
		sympt.	1											—		

Die Tages- (arabische Zahlen) und Wochenangaben (römische Zahlen) bezeichnen den Lebenstag bzw. die Lebenswoche, wobei unter IV. die 4. Lebenswoche und später zu verstehen ist. Aust. = Austauschtransfusion, Trafs. = Bluttransfusionen, sympt. = symptomatische Behandlung.

Tabelle 4

Todestag und Todesursache je nach Behandlungsbeginn und -form (1947—1954)

Therapiebeginn	Kinderzahl	Therapieform	Kinderzahl	Gestorben am Lebenstag bzw. -woche										Gesamt	Todesursache	
				1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	II.	III.	IV.		a	b
1. Tag	9			4	1	1								6	6	—
		Aust.	4	1	1	1								3	3	—
		Trafs.	2											—		
		sympt.	3	3										3	3	—
2. Tag	5										1			1	1	—
		Aust.	2											—		
		Trafs.	3								1			1	1	—
3. Tag	8					2	3							5	4	1
		Aust.	4			1	1							2	2	—
		Trafs.	2			1	1							2	2	—
		sympt.	2				1							1	—	1
4. Tag	6						2	1					1	4	3	1
		Aust.	4				2						1	3	2	1
		Trafs.	2					1						1	1	—
5. Tag	3							1						1	1	—
		Aust.	1					1						1	1	—
		Trafs.	1											—		
		sympt.	1											—		
6. Tag	3												3	3	—	3
		Aust.	1										1	1	—	1
		Trafs.	2										2	2	—	2
II. Woche	5												1	1	—	1
		Trafs.	5										1	1	—	1
III. Woche	1													—		
		Trafs.	1											—		
IV. Woche	1													—		
		sympt.	1											—		

Bei Kindern, die innerhalb der ersten 24 Std post partum starben und deren Todesursache sicher die fetale Erythroblastose war (5 Kinder), fand sich bei der Obduktion nie ein Kernikterus, dagegen öfter eine akute Herzdilatation. Dies entspricht den von DIEMER u. BECHTELSHEIMER mitgeteilten Beobachtungen. Bei den anderen 15 Kindern, die an der fetalen Erythroblastose starben, ergab die Obduktion bei allen einen Kernikterus. 12 von diesen Kindern hatten schon klinisch Zeichen eines Cerebralschadens geboten.

Tabelle 5. *Todestag und Todesursache je nach Behandlungsbeginn und -form* (1955—1956)

Therapiebeginn	Kinderzahl	Therapieform	Kinderzahl	Gestorben am Lebenstag bzw. -woche 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	II.	III.	IV.	Gesamt	Todesursache a	b
1. Tag	7			1	1		1							3	3	—
		Aust.	6		1		1							2	2	—
		sympt.	1	1										1	1	—
2. Tag	2													—		
		Aust.	2											—		
3. Tag	1													—		
		Aust.	1											—		
4. Tag	5													—		
		Aust.	5											—		
7. Tag	2												1	1	—	1
		Trafs.	2										1	1	—	1
II. Woche	1													—		
		Trafs.	1											—		

Tabelle 6. *Todestag und Todesursache je nach Behandlungsbeginn und -form* (1957—1959)

Therapiebeginn	Kinderzahl	Therapieform	Kinderzahl	Gestorben am Lebenstag bzw. -woche 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	II.	III.	IV.	Gesamt	Todesursache a	b
1. Tag	30									1				1	1	—
		Aust.	30							1				1	1	—
2. Tag	11													—		
		Aust.	11											—		
3. Tag	3													—		
		Aust.	3											—		
4. Tag	2												1	1	—	1
		Aust.	2										1	1	—	1
5. Tag	1													—		
		Aust.	1											—		
7. Tag	1													—		
		Aust.	1											—		
II. Woche	2													—		
		Aust.	1											—		
		Trafs.	1											—		

Von den an anderer Todesursache (b) verstorbenen Kindern starb eines am 4. Lebenstag an Nabelsepsis. 3 Kinder starben zwischen der 8. und 12. Lebenswoche an einer interstitiellen plasmacellulären Pneumonie, eines in der 8. Woche an einer Panmyelophthise. Zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr starben 3 Kinder an einer Bronchopneumonie. 5 von

Tabelle 7. *Mortalität und Todesursache je nach Behandlungsform*

Therapieform	Kinderzahl	Gestorben insgesamt	an a	an b	Jahresgruppe
Aust.	80	15 (18,7%)	12 (15%)	3	1947—1959
Trafs.	22	8 (36,4%)	4 (18%)	4	
sympt.	8	5 (62,5%)	4 (50%)	1	
gesamt	110	28 (25,4%)	20 (18%)	8	
Aust.	17	11 (64,7%)	9 (53%)	2	1947—1954
Trafs.	18	7 (38,9%)	4 (22%)	3	
sympt.	7	4 (57,1%)	3 (42%)	1	
gesamt	42	22 (52,4%)	16 (38%)	6	
Aust.	14	2 (14,3%)	2 (14%)	—	1955—1956
Trafs.	3	1 (33,3%)	— —	1	
sympt.	1	1	1	—	
gesamt	18	4 (22,2%)	3 (16%)	1	
Aust.	49	2 (4,2%)	1 (2%)	1	1957—1959
Trafs.	1	—	—	—	
gesamt	50	2 (4,0%)	1 (2%)	—	

diesen Kindern hatten einen klinisch manifesten Cerebralschaden bei Kernikterus. Die Todesursachen konnten autoptisch bestätigt werden.

Aus den Tabellen geht sehr deutlich hervor, wie weitgehend die Sterblichkeit verringert werden konnte. Bei dem einen Kind, das in den letzten 2½ Jahren an fetaler Erythroblastose starb, handelte es sich zudem um eine nur 2040 g schwere lebensschwache Frühgeburt, die 6 Wochen vor dem errechneten Termin spontan geboren wurde und schon bei der Aufnahme eindeutige Zeichen eines Cerebralschadens bot.

Im Folgenden fassen wir die Ergebnisse bezüglich der Mortalität mit Prozentwerten gekürzt zusammen.

II. Die Spätprognose

Über die Spätprognose der Kinder entscheidet die Entstehung bzw. die Verhütung eines Kernikterus. Andere später auftretende Störungen können von einer Leberschädigung ausgehen, doch konnten wir solche durch die fetale Erythroblastose verursachten Leberschäden bei unseren nachuntersuchten Patienten nicht beobachten. Eine etwas vermehrte Anfälligkeit für Infekte und Ernährungsstörungen besteht wahrscheinlich

in den ersten Lebensmonaten, doch fehlen uns hier entsprechende Vergleichsmöglichkeiten, um etwas Verbindliches aussagen zu können. Sicher spielt hier die durch die Markhemmung bedingte Anämie, die sich vor allem in der 3.—5. Lebenswoche bemerkbar macht, eine gewisse Rolle. Im Kleinkindes- und Kindesalter aufgetretene Erkrankungen ließen keinen Zusammenhang mit der durchgemachten fetalen Erythroblastose erkennen.

Wir können uns deshalb darauf beschränken, über die Kinder zu berichten, bei denen heute ein sicherer Cerebralschaden vorliegt. Die Ergebnisse aus den Jahren 1957—1959 sind dabei unter dem Vorbehalt zu bewerten, daß ein Teil der Kinder erst 5 Monate alt ist, also noch nicht endgültig hinsichtlich der geistigen Entwicklung beurteilt werden kann. Unter Berücksichtigung der Beobachtungen bei früher behandelten Kindern, die heute zum Teil schon im schulpflichtigen Alter sind, kommen wir jedoch zu der Feststellung, die auch Kölbl und Jones et al. vertreten, daß in weitaus den meisten Fällen, in denen später ein Cerebralschaden manifest wird, sich erste Symptome einer Gehirnschädigung schon im Neugeborenen- oder Säuglingsalter zeigen. Zu diesen Frühsymptomen einer Hirnläsion zählen Trinkunlust, stärkere Somnolenz, Reflexstörungen, Rigidität der Skeletmuskulatur, Krampfbereitschaft und das Willische Phänomen der „untergehenden Sonne".

Der Schweregrad der Cerebralschädigung kann grobschematisch in 4 Gruppen eingeteilt werden (vgl. Lande).

1. Die Kinder unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer geistigen und statischen Entwicklung von gleichaltrigen gesunden Kindern.

2. Es bestehen bei den Kindern eng umgrenzte Ausfälle wie Sehstörungen, Strabismus oder Schwerhörigkeit mit ihren Folgen für die geistige und statische Entwicklung.

3. Die Kinder sind in ihrer geistigen und statischen Entwicklung deutlich zurückgeblieben, zeigen ataktische Gehstörungen, eventuell eine mäßige Spastik oder andere motorische Störungen. Die geistige Entwicklung ist erheblich retardiert, doch können die Kinder noch einer Sonderschule oder einer anderen entsprechenden Erziehungsanstalt zugeführt werden.

4. Die Kinder sind schwerst geschädigt. Sie bieten das klinische Bild eines Morbus Little mit spastischen Lähmungen der Extremitäten und schwersten geistigen Defekten.

Natürlich gibt es Übergangsformen zwischen den einzelnen Gruppen.

Einen Überblick über die Häufigkeit und den Schweregrad der cerebralen Schädigung unter Berücksichtigung der Therapieform bei unseren Kindern gibt die Tabelle 8.

Von den 12 cerebral geschädigten Kindern kamen 10 am 2.—5. Lebenstag zur Aufnahme und zur Behandlung. Das eine symptomatisch

behandelte Kind wurde erst nach der 4. Lebenswoche wegen einer schweren cerebralen Schädigung und Anämie aufgenommen. Eine Frühbehandlung der fetalen Erythroblastose war nicht durchgeführt worden.

Das Kind aus der Jahresgruppe 1957—1959 kam erst am 4. Lebenstag zur Aufnahme. Es bestanden schon Zeichen einer Gehirnschädigung in Form eines deutlichen Opisthotonus, ausgesprochener Trinkunlust und

Tabelle 8. *Häufigkeit und Schweregrad der cerebralen Schädigung unter Berücksichtigung der Therapieform*

Therapieform	Kinderzahl	Cerebral geschädigt	Schweregrad 1.	2.	3.	4.	Jahresgruppe
Aust.	80	7 (9%)	2	1	2	2	1947—1959
Trafs.	22	4 (18%)	—	2	2	—	
sympt.	8	1 (12%)	—	—	—	1	
gesamt	110	12 (11%)	2	3	4	3	
Aust.	17	3 (18%)	1	1	1	—	1947—1954
Trafs.	18	4 (22%)	—	2	2	—	
sympt.	7	1 (14%)	—	—	—	1	
gesamt	42	8 (19%)	1	3	3	1	
Aust.	14	3 (21%)	1	—	—	2	1955—1956
Trafs.	3	—					
sympt.	1	—					
gesamt	18	3 (17%)	1	—	—	2	
Aust.	49	1 (2%)	—	—	1	—	1957—1959
Trafs.	1	—					
sympt.	—	—					
gesamt	50	1 (2%)	—	—	1	—	

Die Prozentualwerte sind auf- bzw. abgerundet.

eines Sonnenuntergangs-Phänomens. In diesem Fall konnte die noch vorgenommene Austauschtransfusion natürlich keine Heilung mehr herbeiführen. Im weiteren Verlauf trat noch ein erheblicher Adductorenspasmus der Oberschenkelmuskulatur auf. Das Kind war zu Hause entbunden worden. Es handelte sich zudem um eine spontane Zwillingsgeburt, wobei der andere Zwilling nicht an fetaler Erythroblastose erkrankte, weshalb die Diagnose relativ spät gestellt wurde. Leider konnten wir aus äußeren Gründen den Fall serologisch nicht weiter klären. Vermutlich lag eine Heterocygotie des Vaters vor.

Eine signifikante Abhängigkeit des Schweregrades der Cerebralschäden von dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes läßt sich wegen der kleinen Zahl der beobachteten Fälle nicht sicher bestimmen. Auffällig ist immerhin, daß von den Kindern, die am ersten Lebenstag zur Behandlung kamen und überlebten, keines cerebral geschädigt ist. Parallel hierzu

geht der Befund, daß keines der am 1. Lebenstag verstorbenen Kinder einen Kernikterus hatte. Der Kernikterus scheint sich doch erst später auszubilden.

Ein Überwiegen der Knaben unter den Kindern mit Kernikterus nach fetaler Erythroblastose gibt Diamond mit einem Verhältnis von 11 Knaben zu 3 Mädchen an. Wir finden ein Verhältnis von 7 Knaben zu 5 Mädchen.

Tabelle 9. *Häufigkeit einer cerebralen Schädigung bei lebenden und verstorbenen Kindern je nach Therapieform*

Therapieform	Kinderzahl	Cerebral geschädigt			Jahresgruppe
		lebend	gestorben	Gesamtzahl	
Aust.	80	7 (9%)	14 (17%)	21 (26%)	1947—1959
Trafs.	22	4 (18%)	5 (23%)	9 (41%)	
sympt.	8	1 (12%)	4 (50%)	5 (62%)	
gesamt	110	12 (11%)	23 (21%)	35 (32%)	
Aust.	17	3 (17%)	11 (65%)	14 (82%)	1947—1954
Trafs.	18	4 (22%)	5 (28%)	9 (50%)	
sympt.	7	1 (14%)	3 (43%)	4 (57%)	
gesamt	42	8 (19%)	19 (45%)	27 (64%)	
Aust.	14	3 (21%)	1 (7%)	4 (28%)	1955—1956
Trafs.	3	—	—	—	
sympt.	1	—	1 (100%)	1 (100%)	
gesamt	18	3 (17%)	2 (11%)	5 (28%)	
Aust.	49	1 (2%)	2 (4%)	3 (6%)	1957—1959
Trafs.	1	—	—	—	
sympt.	—	—	—	—	
gesamt	50	1 (2%)	2 (4%)	3 (6%)	

III. Übersicht über Cerebralschäden

Ehe wir eine Beurteilung unserer Ergebnisse vornehmen, möchten wir noch in tabellarischer Form die Gesamtzahl der cerebral geschädigten Kinder — der gestorbenen und der überlebenden — mit den prozentualen Werten zusammenstellen.

Auch in Tabelle 9 sind die Prozentwerte auf- bzw. abgerundet.

D. Beurteilung der Ergebnisse

Es besteht wohl kein Zweifel, daß die Austauschtransfusion die optimale Therapieform bei der Behandlung der fetalen Erythroblastose darstellt. Zur Technik sei nochmals hervorgehoben, daß es uns sehr wichtig erscheint, daß der Austausch langsam durchgeführt wird. Die ausreichende Zufuhr von Calcium während des Austausches, der Zusatz von Liquemin und die Infusion von Periston N mit einem Prednison-

oder Prednisolonpräparat, einem Antihistaminicum, Laevosan und Vitaminen tragen wesentlich zum Erfolg bei.

Eine entscheidende Rolle für die Erfolgsaussichten spielt vor allem der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Es ist deshalb für uns besonders erfreulich, daß in den letzten 2½ Jahren rund 80% der Kinder in den ersten 48 Std post partum eingewiesen wurden, während es noch 1955 bis 1956 nur 55% und 1947—1954 sogar nur 36% waren. So waren wir in jüngster Zeit in der Lage, den größten Teil der Kinder innerhalb des Zeitraumes zu behandeln, der die besten Erfolgsaussichten bietet.

Mit Feldman et al., Betke, Kölbl, Hempel, Kintzel und Bollea et al. sind wir der Ansicht, daß der Frühaustausch die beste Erfolgsaussicht bietet und deshalb unbedingt anzustreben ist. Wir glauben jedoch nach unseren Beobachtungen, daß auch bei verspätet eingewiesenen Kindern ein Austausch, der nach Hempel und Feldman et al. kaum mehr einen Erfolg haben soll, noch eine gute Erfolgsrate aufzuweisen hat (vgl. Betke, Bollea et al.). Nach Untersuchungen von Probst und Allen at al. sowie Wiener et al. entsteht der Kernikterus in den ersten 2 Tagen nach der Geburt. Hierin liegt der Grund für den besonderen Erfolg des Frühaustausches, da er die durch Anämie und Hämolyse bedingte Hypoxämie beseitigt und die Antikörper und einen großen Teil des vermehrten Serumbilirubins aus dem kindlichen Blut entfernt (vgl. Bollea et al., Kölbl, Seoken, Ballowitz und Wiener et al.). Der aus äußeren Gründen erst später vorgenommene Austausch hat wenigstens noch die Möglichkeit, eventuell die Progredienz der Hirnläsion aufzuhalten (Bollea etal., Betke). Nach Philipp soll bei etwa 20—30% der Kinder mit fetaler Erythroblastose schon intrauterin etwa ab 7. Fetalmonat eine Cerebralschädigung auftreten. Soweit es nicht primär zu Totgeburten kommt, kann solchen lebend geborenen Kindern auch nur im Sinne eines späten Austausches geholfen werden. Auch im Hinblick auf die Mortalität bietet der Frühaustausch natürlich bessere Erfolgsaussichten.

Vergleichen wir Angaben über die Mortalität aus den Jahren 1947 bis 1954, so gehen die Ergebnisse der einzelnen Autoren erheblich auseinander. (Snelling, Diamond, Walker 2—10%; Arnold, Diamond, Diamond et al., Soeters, Brancato, Parsons, Vaughan et al. 10 bis 20%; van Loghem et al., Heymann, Vaughan et al. 20—33%.) Es handelte sich hier stets um mit Austausch behandelte Kinder. Bei uns war in diesem Zeitraum die Mortalität bei den ausgetauschten Kindern mit 52,9% sehr hoch.

Für die Jahre 1955—1956 liegen Vergleichswerte von Hempel et al. (12,7%), Ballowitz (2,7% — besondere Erwähnung der Cortisontherapie), Arnold et al. (2,5)% und Jacobs et al. (14%) vor. Uns gelang

es, die Mortalität auf 14,3% zu vermindern, ein deutlicher Fortschritt gegenüber den Vorjahren.

1958 berichten Hempel u. Schmidt über 5,7%, Boreau über 3,1% Mortalität bei den mit Austausch behandelten Fällen. Von 1957 bis Juli 1959 starben bei uns noch 2,1% der ausgetauschten Kinder an einer fetalen Erythroblastose.

Auch die Angaben über die Zahl der überlebenden cerebral geschädigten Kinder divergieren erheblich. 1947—1954 finden wir bei Diamond 5,7%, Diamond et al. 5,5% Heymann 6%, Parsons 5—15% und Vaughan 5%. Aus neuerer Zeit liegen Berichte von Falk (25%), Ballowitz (4,6%) und Soeken (10—20%) vor. Unseren Werten von 17% bzw. 21% in den Jahren 1947—1956 stehen 1957—1959 nur noch 2% gegenüber.

Einschließlich der verstorbenen Kinder fanden wir 1957—1959 bei 6% der Fälle einen Cerebralschaden. Unter diesem Gesichtspunkt findet sich nur bei Soeken ein Vergleichswert, jedoch unter Einbeziehung von Totgeburten. Letztere können wir nicht berücksichtigen, da uns die Kinder von verschiedenen Entbindungsanstalten eingewiesen werden, wir deshalb nur lebend geborene Kinder registrieren können und aus anamnestischen Angaben allein nur ein unvollständiges Ergebnis zu erwarten ist.

Zusammenfassung

Es werden die Behandlungsergebnisse bei 110 Kindern mit fetaler Erythroblastose besprochen, die in den Jahren 1947—1959 zur Aufnahme kamen. Bei einer Gegenüberstellung der verschiedenen Behandlungsformen läßt sich eine erhebliche Verbesserung der Therapieergebnisse im Lauf der Jahre verfolgen.

Die Mortalität ist von 52,4% auf 2%, die Zahl der überlebenden cerebral geschädigten Kinder von 21% auf 2% abgesunken.

Als wesentliche Gründe für die verbesserten Erfolge werden angesehen:

1. Die Frühdiagnose und rasche Klinikeinweisung der erkrankten Kinder gewährleistet die frühestmögliche Behandlung.

2. Die langsam durchgeführte Austauschtransfusion mit Citratblut unter wiederholter Verabreichung von Calcium und der Zusatz von Liquemin vermeiden schädigende Zwischenfälle.

3. Die Austauschtransfusion beseitigt den größten Teil des hämolytischen kindlichen Blutes und damit auch das vermehrte Serumbilirubin und die Antikörper.

4. Dieser Prozeß wird durch die zusätzliche Verabreichung von Periston N, Prednisolon und einem Antihistaminicum wirksam unterstützt.

5. Die Penicillinprophylaxe verringert die Gefahr von Infektionen.

6. Sicher hat die verbesserte Diagnostik in den einweisenden Kliniken dazu geführt, daß auch leichtere Erkrankungsfälle heute zur Behandlung kommen, die früher unbehandelt blieben, was sich natürlich auch verbessernd auf die Ergebnisse auswirkt.

Auch wenn durch äußere Gründe ein Austausch erst später durchgeführt werden kann, ist dies noch sinnvoll, da unter Umständen eine Progredienz der cerebralen Schädigung zu verhüten ist.

Literatur

Allen jr, F. H., and L. K. Diamond: J. Amer. med. Assoc. **155,** 1209—1213 (1954). — Arnold, D. P.: J. Pediat. **34,** 293—298 (1949). — Arnold, D. P., E. Witebsky, G. H. Selkirk and K. M. Alford: J. Pediat. **46,** 520—530 (1955). — Bakx, C. J. A., u. M. van de Vooren: Mschr. Kindergenesk. **16,** 407—411 (1948). — Ballowitz, L.: Zbl. Bakt. **164,** 347—355 (1955). — Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F. **3,** 538 ff. (1952). — Ballowitz, L., u. G. Fleischhauer: Mschr. Kinderheilk. **105,** 328—333 (1957). — Betke, K.: Mschr. Kinderheilk. **103,** 477—480 (1955). — Bollea, G., G. Coucciante e C. Ungari: Acta paediat. lat. (Parma) **9,** 20—54 (1956). — Boreau, Th., et G. David: Rev. Prat. (Paris) **8,** 55—56 (1958). — Brancato, G. J.: Amer. J. Dis. Child. **80,** 1—9 (1950). — Resen. clin.-cient. **20,** 75—79 (1951). — Bruynoghe, R.: Scalpel (Brux.) **100,** 991—993 (1947). — Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **3,** 354—366 (1948). — Diamond, L. K.: Proc. roy. Soc. Med. **40,** 546—550 (1947). — Pediatrics **2,** 520—524 (1948). — Diamond, L. K., F. H. Allen jr. and W. O. Thomas jr.: New Engl. J. Med. **244,** 39—49 (1951). — Diamond, L. K., V. C. Vaughan and F. H. Allen jr.: Pediatrics **6,** 630—637 (1950). — Diemer, K., u. H. Bechtelsheimer: Z. Kinderheilk. **82,** 147—151 (1959). — Falk, W.: Z. Kinderheilk. **80,** 97—110 (1957). — Feldman, F., H. C. Lichtman and V. Ginsberg: J. Pediat. **44,** 181—190 (1954). — Giblett, E. R., J. E. Varela and C. A. Finch: Pediatrics **17,** 37—44 (1956). — Hempel, H. C.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **11,** 1713—1719 (1956). — Hempel, H. C., u. L. Schmidt: Ärztl. Wschr. **11,** 717—721 (1956). — In A. Peiper: Abhandlg. a. d. Gebiet d. prakt. Kinderheilk., Bd. III. Leipzig: Thieme 1958. — Heymann, S.: S. Afr. J. Med. **24,** 576—582 (1950). — Hyman, C. B., and P. Sturgeon: West. J. Surg. **65,** 384—389 (1957). — Jacobs, W. M., and M. J. Kohn: Obstet. and Gynec. **8,** 131—134 (1956). — Jones, M. H., R. Sands, C. B. Hyman, P. Sturgeon and F. P. Koch: Pediatrics **14,** 346—350 (1954). — Keuth, U.: Z. Kinderheilk. **81,** 68—79 (1958). — Kintzel, H. W.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **12,** 584—587 (1957). — Kölbl, H.: Wien. klin. Wschr. **106,** 589—592 (1956). — Wien. Z. Nervenheilk. **9,** 33—38 (1954). — Wien. klin. Wschr. **105,** 172—174 (1955). — Lande, L.: J. Pediat. **32,** 693—705 (1948). — Loghem, J. J. van, et H. L. J. M. Bartels: Rev. Hémat. **4,** 36—40 (1949). — Parsons, L. G.: Lancet **1947/I,** 534. — Philipp, E.: Verh. dtsch. Ges. Path. **40,** 40—54 (1956). — Probst, V.: Geburtsh. Frauenhk. **18,** 418—420 (1958). — Robertson, S. E. J.: Med. J. Aust. **II,** 250—254 (1956). — Rothstein, I., and Ch. T. Fried: J. Pediat. **35,** 436—441 (1949). — Schäfer, K. H., u. K. Fischer: Ann. Paediat. Fenn. **3,** 249—260 (1957). — Schmidt, H.: Z. Kinderheilk. **82,** 30ff. (1959). — Snelling, C. E.: Canad. med. Ass. J. **56,**

47—51 (1947). — Soeken, G.: Arch. Kinderheilk. (Beih.) **35,** 1—54 (1957). — Soeters, J. M.: Ned. T. Geneesk. **3,** 2954—2956 (1948). — Sturgeon, P.: Pediatrics **3,** 318—326 (1949). — Thomas, R. C.: Proc. roy. Soc. Med. **44,** 1065—1066 (1951). — Vaughan, V. C.: Pediatr. **29,** 462—473 (1946). — Vaughan, V. C., F. H. Allen jr. and L. K. Diamond: Pediatrics **6,** 173—182 (1950). — Veeneklaas, G. M. H.: Mschr. Kindergeneesk. **18,** 169—178 (1950). — Vries, S. I. de: Mschr. Kindergeneesk. **18,** 179—185 (1950). — Walker, W., and Sh. Murray: Brit. med. J. **1954/I,** 126—129. — Wallerstein, H.: Amer. J. Diss. Child. **73,** 19—33 (1947). — Wexler, I. B., J. B. Pingus, S. Natelson and J. K. Ligovoy: J. clin. Invest. **28,** 474—481 (1949). — Wiener, A. S., I. B. Wexler and T. H. Grundfast: Bull. N. Y. Acad. Med. **23,** 207—220 (1947). — J. Lab. clin. Med. **31,** 1016 bis 1019 (1946). — Lancet **1947/II,** 222—223.

Dr. med. Willi Neu, Stuttgart-Nord, Birkenwaldstraße 10,
Städtische Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 39—50 (1960)

Aus dem Pathologischen Institut der Karl Marx-Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. Holle)

Maligne Mischtumoren der kindlichen Leber

Von

Balthasar Wohlgemuth

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. Februar 1960)

Unter den Tumoren des Kindesalters gehören die primären malignen Lebergeschwülste zu den seltensten. Schon wenn man sie ohne Rücksicht auf ihre morphologische Struktur und Klassifizierung als einheitliche Gruppe betrachtet, erreicht ihre Gesamtheit nur einen geringen Hundertsatz aller bösartigen Neoplasmen. Sie verhalten sich demnach bei europäischen Bevölkerungsverhältnissen gleich denen der Erwachsenen. Abgesehen von kasuistischen Mitteilungen weist die Literatur Zusammenfassungen auf, die das seltene Auftreten auch über größere Zeiträume dartun.

Bruni[5] berichtete, daß von 10750 Kleinkindern, die in 10 Jahren in der Universitäts-Kinderklinik Nancy aufgenommen wurden, 21 an Tumoren litten. Von ihnen war ein einziger (4,76%) in der Leber lokalisiert. Der gleiche Autor beobachtete an der Universitäts-Kinderklinik Genua in dem genannten Zeitraum unter 23 Fällen maligner endoabdominaler Tumoren 3 Lebergeschwülste. Packard[28] sah unter 126000 stationären Aufnahmen nur 9 primäre Lebertumoren bösartiger Natur. Wir selbst konnten im Sektionsgut der letzten 7 Jahre unter 4712 kindlichen Sektionen 5 entsprechende Geschwülste beobachten, 2 primäre hepatocelluläre Carcinome, ein Hämangioendotheliosarkom sowie die beiden im Folgenden näher beschriebenen Tumoren. Nächst Philipp (1907)[30], Castle (1914)[6] und Griffith (1918)[12] hat Steiner[34] histologisch gesicherte primäre Lebercarcinome von 1854 bis 1938 gesammelt und 77 Fälle zusammengestellt. Kazvini[19] veröffentlichte im Anschluß an Steiner die von 1938—1952 mitgeteilten 44 Einzelbeobachtungen, wobei er sich jedoch nicht auf Carcinome beschränkte. Neben den Arbeiten von Karlin-Weisman[18] und Bigelow u. Wrigth[3] wurde die letzte größere Übersicht von Kempf u. Korn[20] gegeben. Sie enthält in Berücksichtigung des Schrifttums und 7 eigener Beobachtungen 135 Fälle primärer Lebercarcinome im Kindesalter unter Einschluß einiger anderer bösartiger Tumoren. Spätere Einzelarbeiten stammen u. a. von Tomsykoski[26], Smulders[32] und McDougal[24].

Von den bisher im Schrifttum mitgeteilten malignen Lebergeschwülsten ist die weitaus größte Zahl von epithelialer Bauart, d. h. *Carcinomen* zuzurechnen. Ungleich seltener sind neben mesenchymalen Geschwülsten die sog. Mischtumoren.

HERXHEIMER[15] stellte bis 1930 10 Fälle zusammen. v. ALBERTINI[1] fügte in seiner Darstellung der histologischen Tumordiagnostik eine weitere eigene Beobachtung hinzu. Bei MILMAN u. GRAYZEL[23], die 1951 auch die Lebermischtumoren des Erwachsenenalters erfaßten, finden sich Angaben über 18 Fälle im Kindesalter. Spätere Einzelbeobachtungen liegen von DEBRE[8], DLUHOS[9], OLESEN[27] und FLORENTIN[10] vor.

Zwei eigene Fälle geben uns Veranlassung zu dieser Mitteilung.

Fall 1*. Kr.-Bl. 1596/55. F. A.: unauffällig; E. A.: 1. Kind. Geburt im 10. Schwangerschaftsmonat. Geburtsgewicht 4250 g. Schon seit frühester Kindheit sei nach Angaben der Mutter der Leib groß, hart und geschwollen gewesen. Gelegentlich hätte Fieber bestanden; 10 Tage vor der Aufnahme das letzte Mal. Stuhlgang o. B. Der Tumor im Bauch sei mit dem Wachstum des Kindes größer geworden. Einweisung zur Klärung gelegentlich einer ärtzlichen Konsultation bei grippalem Infekt.

Befund: 9210 g schwerer, gut gediehener Säugling; kein schwerkranker Eindruck. Haut ausreichend durchblutet, auffallende Rötung der Wangen. Naevus flamm. am Gesäß. Fettpolster gut entwickelt. Muskulatur: seitengleicher Normotonus. Große Fontanelle 2×2 Querfinger. Epiphysenauftreibungen +. Rosenkranz +, Zahnung 1 links unten vorhanden. Schleimhäute reizlos. Tons. pal. nicht vergrößert, Zunge feucht, nicht belegt, im Halsbereich keine LKS, Nase, Ohren o. B. Herz und Lunge phys. regelrecht. Abdomen sichtbar vorgewölbt. Derber Tumor, der den ganzen rechten Bauchraum einnimmt, nach links bis 1 Querfinger neben den Nabel reicht und sich nach caudal bis in das kleine Becken und rechts bis in das Nierenlager erstreckt. Abgrenzung von der Leber gelingt nicht. Oberfläche grobknollig. Milz nicht palpabel. Kleiner Nabelbruch. Genitale: beide Hoden im Scrotum. Sinnesorgane: Pup. reag. prompt auf Licht. PSR und ASR rechts = links +; keine meningitischen Zeichen.

Blutbild: Hb 9,6; Ery. 3260000; Leuko 8600; Differenz. —, 1, —, 3, 55, 34, —, 7. Blutgruppe 0 D, Meinicke neg. Rest-N 31,1 mg-%. Takata-Ara + = 60 mg-% $HgCl_2$. Bilirubin 0,46 mg-%. Xanthoprotein 29,5 E. Serumeiweiß 6,56%. Cadmium neg. Thymol (+), Weltmann 1—5 R. Indikan neg. Gesamtlipoide 762,5 mg-%. Cholesterin 321,64 mg-%. Na 308 mg-%. K 18,6 mg-%. Phosphor 6,4 mg-%. Ca 10,8 mg-%. Cl 358 mg-%. Urin klar, Z. und E. neg. Kultur steril.

Röntgen-Magen-Darm-Passage: ½ p. c. stellt sich ein reichlich gefüllter normal großer Magen und fortlaufende Füllung im oberen Dünndarm dar. Magen und Dünndarm zeigen normale Lage. 1½ h. p. c. ist der Magen nur noch mit kleinen Resten und Wandbeschlägen gefüllt. Der reichlich aufgefüllte Dünndarm liegt ausschließlich in der linken Bauchseite. In der rechten Bauchseite findet sich dem tastbaren Tumor entsprechend eine ausgedehnte homogene Verschattung, innerhalb derer sich eine nierenförmige intensivere Verschattung abgrenzen läßt. Im Bereich der Verschattung keinerlei Gas. 8 h. p. c. ist ein Teil des Kontrastmittels anscheinend bereits entleert. Lediglich im linken Oberbauch in der Gegend der Flexura lienalis und im Coecumpol befinden sich noch Breireste.

Pyelogramm: In der Gegend des rechten Ober- und Mittelbauches findet sich eine homogene Verschattung, die aus dem Gebiet der Leber sich nach unten erstreckt. Nach 5 min ist keine Füllung eingetreten. Nach 15 min erkennt man beiderseits Nierenbecken, wobei diese Nierenbecken zwar etwas plump wirken, sich aber doch noch im Bereich des Normalen befinden dürften. Nach 25 min sind die Nieren-

* Für die Überlassung der klinischen Daten danke ich Herrn Professor Dr. J. DIECKHOFF, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Leipzig, sowie Herrn Dr. FR. MAIER, Facharzt für Kinderkrankheiten, Sangerhausen-West.

becken noch etwas besser zu erkennen, sonst hat der Befund sich nicht wesentlich geändert. Dasselbe ist nach den Aufnahmen nach 45 und 80 min zu sagen. Auffällig ist, daß einmal die Nierenausscheidung vergrößert sein dürfte, zum anderen das Nierenbecken rechts sich durch den Tumor hindurch darstellt. Es ist somit etwas fraglich, ob hier tatsächlich ein Lebertumor vorliegt, da dieser vermutlich dichter wäre.

Röntgenaufnahme des Thorax ergibt geringe bronchopneumonische Herde paravertebral.

Röntgenaufnahmen des Skelets: Skelet beider Beine zeigt eine mäßige Osteoporose bei scharf abgrenzbaren Epiphysenlinien. Seitengleiche Ausbildung des Kopfkernes der Pfannendächer. Die Knochenstruktur ist frei von Tumor oder Aufhellung.

Probelaparotomie: Nach Lösen der Netzadhäsionen kommt es an der Leber zu einer schwer stillbaren Blutung, so daß auf eine Probeexcision verzichtet werden muß.

Diagnose: maligner Lebertumor.

Das Kind wird auf Wunsch der Eltern nach Hause entlassen. Erneute stationäre Aufnahme (Kr.-Bl. 3210/55) 3 Monate später in moribundem Zustand. Exitus letalis am Aufnahmetage.

Sektionsprotokoll Nr. 1656/55 (Dr. THORMANN) im Auszug: Leiche eines $1^2/_{12}$ Jahre alten Kleinkindes. 73 cm lang. Extremitäten sehr dünn. Muskulatur hochgradig atrophisch. Unterhautfettgewebe völlig geschwunden. Haut sehr dünn, von mäßigem Turgor. Über der Brust zeigen sich in der Haut deutlich geschlängelte blaue, stricknadeldicke Gefäße ab. Rechts neben dem Nabel für Bleistift durchgängige Perforation der Bauchwand, aus der feinbröckelige blaurote Substanz auf Druck auf die Umgebung quillt. Der Bauch ist stark aufgetrieben, etwas nach rechts ausladend und von fester Konsistenz.

Bauch: Äußerst dünne Bauchdecken. Leber stark vergrößert, bis ins kleine Becken herabreichend. Darm nach links verdrängt. Das parietale Peritoneum ist fest mit der Leberoberfläche verklebt. Leberoberfläche selbst höckrig, fest. Rechts neben dem Nabel etwa markstückgroße Perforation der Leberkapsel mit etwa bleistiftumfanggroßem Durchbruch durch die vordere Bauchwand.

Leber: Stark vergrößertes Organ. Im Bereich des rechten Leberlappens wölbt sich ein etwa kindskopfgroßer mäßig fester grobknotiger Tumor nach vorn und unten, der das Parenchym des rechten Lappens stark nach oben verdrängt und komprimiert. Die großen Pfortaderäste und Vena Hepaticaäste verlaufen am Tumorrand stark gestreckt mit zarter Intima. Der linke Lappen hängt schlaff an der übrigen Leber und zeigt normale Größe. Auf der Schnittfläche buntes Bild: dichtstehende, bis walnußgroße Knoten von blauroter, graugelber sehr fester und weich-morscher Konsistenz. Innerhalb der Knoten zahlreiche mit tiefblaurotem gallertartigem Inhalt gefüllte Hohlräume. Im ganzen das Bild eines buntgesprenkelten Porphyrs oder Marmors. Das Restparenchym der Leber ist braunrot, trüb, feucht, mit undeutlicher Läppchenstruktur. Im Tumor fallen außerdem Bezirke auf, welche grünlich verfärbt sind. Gallenblase durch Tumorvorwölbung stark gestreckt mit zarter Schleimhaut. Extrahepatische Gallenwege ebenfalls stark gestreckt mit engem Lumen.

Histologische Befunde: Lebertumor: Aufhebung der normalen Läppchenstruktur, breite hyaline Bänder und zellreiche Bindegewebszüge, zum Teil mit Ausbildung sog. Pseudolobuli und zahlreichen Gallengangsregeneraten. Gallengänge z. T. stark erweitert mit eingedicktem, zwiebelartig geschichtetem, kalkhaltigen Sekret. Endangiitis der A. Hepaticaäste. Stellenweise Osteoid- und Knorpelgewebe, auch verschleimendes Bindegewebe. Große Komplexe eines hepatocellulären Carcinoms. Ausgedehnte Blutungen, Ikterus, Diagnose: maligner Mischtumor.

Leber: Starke Verbreiterung des periportalen Gewebes mit zahlreichen Gallengangsregeneraten und feinstreifigem inter- und intralobulären Vordringen. Randliche Leberzellnekrose sowie intralobuläre Gruppenzellnekrosen von Leberzellen mit resorptiver Entzündung. Diagnose: fortschreitende Leberzirrhose.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Etwa doppelt mannsfaustgroßer, knolliger maligner Mischtumor des rechten Leberlappens mit ausgedehnten, unreifen, epithelialen und mesenchymalen Strukturen sowie Blutungen bei biliärer Lebercirrhose. Thrombose zahlreicher Pfortaderäste. Ikterus. Durchbruch des Tumors durch die Bauchwand rechts seitlich vom Nabel in Ausdehnung einer Haselnuß. Fibrös-adhäsive Oberbauchperitonitis. Allgemeiner Ikterus. Ikterische Nephrose. Verfettung und Trübung des Leberrestparenchyms. Hochgradige Kachexie. Atrophie der Skelettmuskulatur. Zustand nach älterer Probelaparotomie in Oberbauchmitte.

Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes. Hyperplasie der abdominalen Lymphknoten. Follikelhyperplasie der Milz.

Paravertebrale Dystelektasen der Lungen. — Erschlaffung des Herzmuskels.

Epikrise: **Bei dem männlichen Säugling war seit der Geburt ein großes, hartes Abdomen aufgefallen. Die Probelaparotomie im 10. Lebensmonat bestätigte den Verdacht auf einen malignen Lebertumor. Der Tod erfolgte unter schwerer Kachexie im Alter von $1^2/_{12}$ Jahren. Die Sektion ergab einen malignen Mischtumor der Leber inmitten eines cirrhotisch veränderten Organs. Keine Metastasen.**

Fall 2. Kr. Bl. 1277/59 F. A.: unauffällig. E. A.: 3. Kind. Termingerechte, komplikationslose Geburt. Geburtsgewicht 3700 g. Vom 3.—7. Lebensmonat rezidivierende Dyspepsie und Pyodermien der Kopfhaut (stationäre Behandlung). Am 13. 4. 1959 bemerkte die Mutter bei dem jetzt 11 Monate alten Säugling gelegentlich des Badens eine Schwellung an der rechten Bauchseite. Es bestand Appetitlosigkeit.

Befund: 11 Monate alter männlicher Säugling in genügendem Ernährungszustand. Blasse Haut, kein Ikterus. Fettpolster ausreichend vorhanden. Muskulatur normoton. Schädel, Knochen und Gelenke regelrecht. Schleimhäute ausreichend durchblutet. Rachen reizlos. Tonsillen nicht vergrößert. Im Halsbereich keine LKS. Nase, Ohren o. B. Herz und Lunge phys. o. B. Abdomen überragt Brustniveau. Unter dem rechten Rippenbogen derber, gelappter Tumor, der fast $^2/_3$ des Abdomens ausfüllt. Leibesumfang in Nabelhöhe 44 cm. Milz nicht palpabel. Nabel o. B. Bruchpforten geschlossen. Nierenlager frei. Vollzogener descensus testiculorum.

Blutbild: Hb 8,8; Ery. 2900000; Leuko 19200. Differenz. Eos. 1, Stabk. 5, Segm. 63, Lymph. 16, Mono. 14, jgdl. Lymph. 1; Anisocytose, Hypochromasie, Polychromasie.

Röntgen-Übersichtsaufnahme des Abdomens: Weitgehende Verschattung der gesamten Leibeshöhle, lediglich die Magenblase bildet sich ab. Es fallen innerhalb der diffusen Verschleierungen kalkartige Eintrübungen auf. Die Hüftgelenke lassen sich nicht sicher beurteilen. Rechts ist offenbar der Kopfkern noch nicht angelegt.

Laparotomie (Oberarzt Dr. MEISSNER — 23. 4. 1959): Transrectalschnitt im rechten Oberbauch. Groteske Vergrößerung der Leiber in allen Anteilen, wobei cystisch imponierende Anteile mit festeren Abschnitten wechseln. Der Befund entspricht einem Lebersarkom. Probeexcision. Schichtweiser Wundverschluß.

Diagnose: Lebersarkom.

Exitus letalis am Abend des Operationstages.

Sektionsprotokoll Nr. K 242/59 (Dr. WOHLGEMUTH) im Auszug: 71 cm Körperlänge. Normales Fettpolster, keine Auszehrung. Leib aufgetrieben. Umfang in Nabelhöhe 46,5 cm (vgl. Oberschenkelumfang max. 19 cm). Im rechten Mittelbauch frisch verschlossene intakte Wunde nach Probelaparotomie.

Bauch: Seitengerechter Situs. Leber um das Doppelte vergrößert (18 × 15 × 10 cm; 1050 g schwer). Das Organ reicht bis in den rechten Unterbauch unter lockerer Verdrängung der anderen Eingeweide.

Die *Leber* ist in ihrem gesamten zentralen Abschnitt von großen, konfluierenden Knoten durchsetzt, welche auf der Schnittfläche teilweise weißlich-solide, cystisch oder nekrotisch beschaffen sind. Andere Abschnitte zeigen knochenartiges, hämorrhagisches oder gallig-koloriertes Aussehen. Randständig findet sich ein braunroter

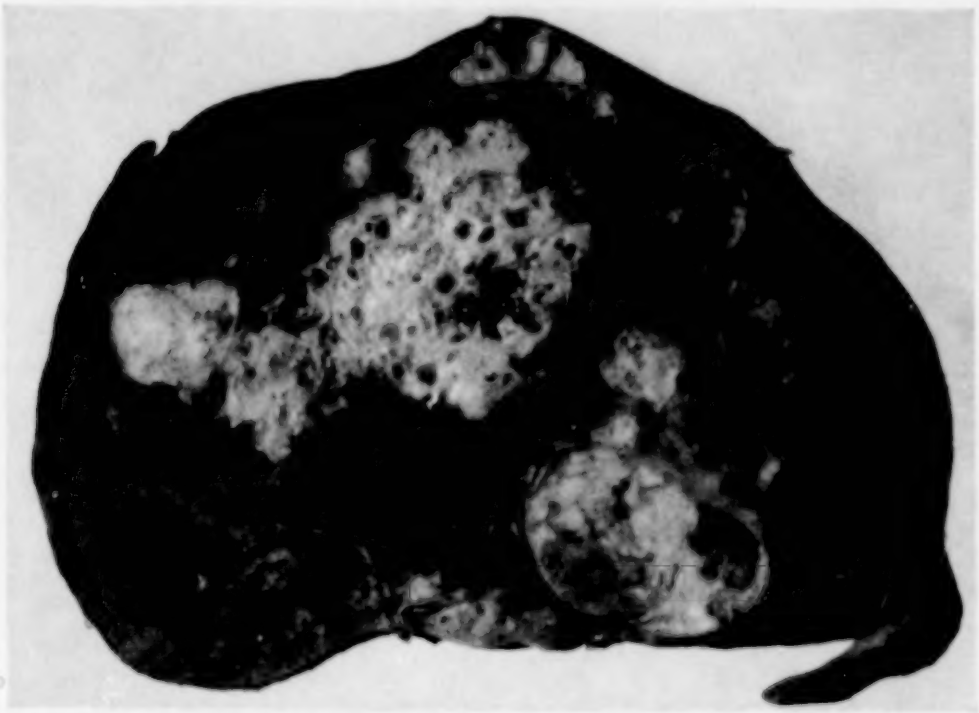


Abb. 1. (Sekt.-Nr. K 242/59) Maligner Mischtumor der Leber. 11 Monate, männlich. Transversalschnitt durch die Leber. Rechter Lappen völlig tumordurchsetzt (linker Lappen weitgehend abgetragen). Randlich komprimiertes Parenchym. Im Tumor weißlich-solide Partien, graue (gallige) Abschnitte, cystische Strukturen, Osteoid und Hämorrhagien. Übersicht. Formalinfixiertes Präparat

0,5—1 cm breiter Parenchymsaum. Örtlich reichen die Tumorknoten unmittelbar an die Leberkapsel. Linker Leberlappen tumorfrei. Gallenblase und extrahepatische Gallenwege regelrecht angelegt und gut darstellbar.

Histologischer Befund: Lebertumor: Das Geschwulstgewebe ist gegen das Leberparenchym meist durch eine derbfibrös-bindegewebige Kapsel abgesetzt. Nur stellenweise ist diese von Tumornestern infiltriert oder durchbrochen (Abb. 1). In der Geschwulst selbst erkennt man deutlich 2 Anteile. Erstens polygonale Zellen mit großen runden Kernen und teils homogen rosa angefärbtem oder auch hellem Protoplasma. Sie liegen in großen, dichten Bezirken, von denen sich randlich Trabekel und Tubuli abheben. Letztere haben gallengangsähnliches Aussehen; sie sind häufig mit Gallethromben gefüllt (Abb. 2). Daneben findet sich ein locker angeordnetes Gewebe mit spindeligen und dreieckigen Zellen, die oft netzartig zusammenhängen. Sie verdichten sich hin und wieder zwickelartig und werden voluminöser. In diesen Teilen kommt es zur Osteoidbildung (Abb. 3 u. 4). Anderenorts stellen sich strangartige, fibröse Strukturen dar. Daneben sind größere cystische Räume mit einschichtigem kubischen Epithel vorhanden; sie sind entweder leer oder enthalten eiweißreiche Flüs-

Abb. 2

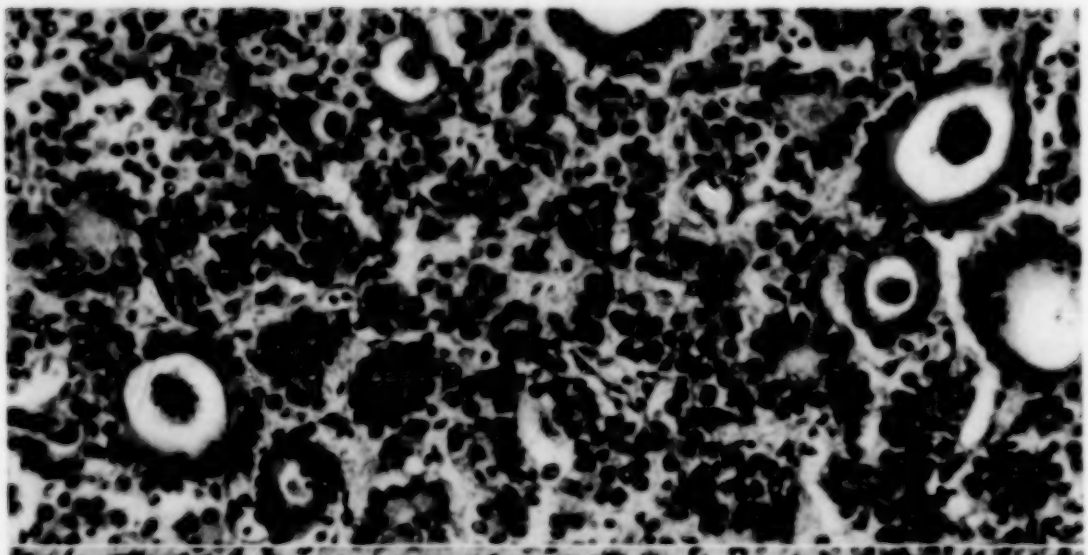


Abb. 3

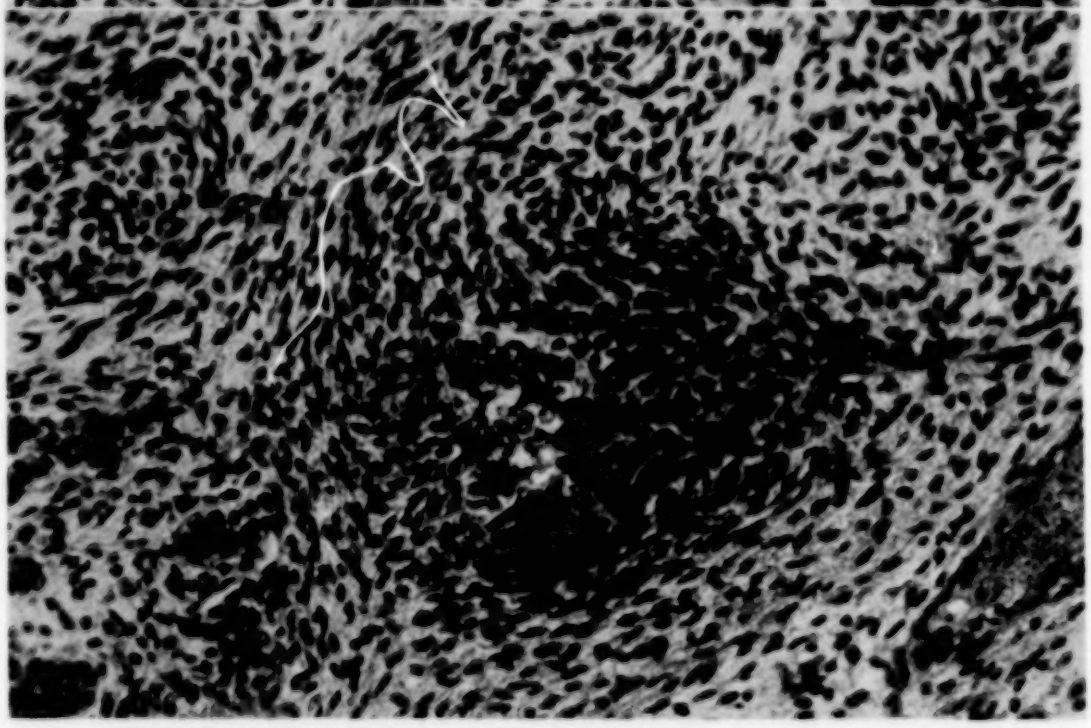


Abb. 2. (Sekt.-Nr. K 242/59) Maligner Mischtumor der Leber, 11 Monate, männlich. Gallengangsähnliche tubuläre Ausdifferenzierungen innerhalb epithelialer Zellformationen. Gallethromben. HE (220 ×)

Abb. 3. (Sekt.-Nr. K 242/59) Maligner Mischtumor der Leber, 11 Monate, männlich. Unreife spindelige und sternförmige mesenchymale Zellen mit zwickelartiger Verdickung. HE (220 ×)

sigkeit. Neben dem getrennten Auftreten beider Bestandteile liegen diese auch häufig miteinander vermischt (Abb. 5). Diagnose: Maligner Mischtumor.

Leber: Das Parenchym ist durch den Tumor deutlich komprimiert. Erhaltene Läppchenzeichnung. Die Glissonschen Dreiecke sind verbreitert. Sie enthalten vermehrt kleinste Gallengänge. Capillarräume sehr stark mit Blut angefüllt.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Maligner Mischtumor der Leber mit bis mannsfaustgroßer weißlich-solider, cystischer, hämorrhagischer und knochenartiger Knotenbildung im rechten Lappen. Fortgeschrittener narbiger Umbau des Rest-

Abb. 4

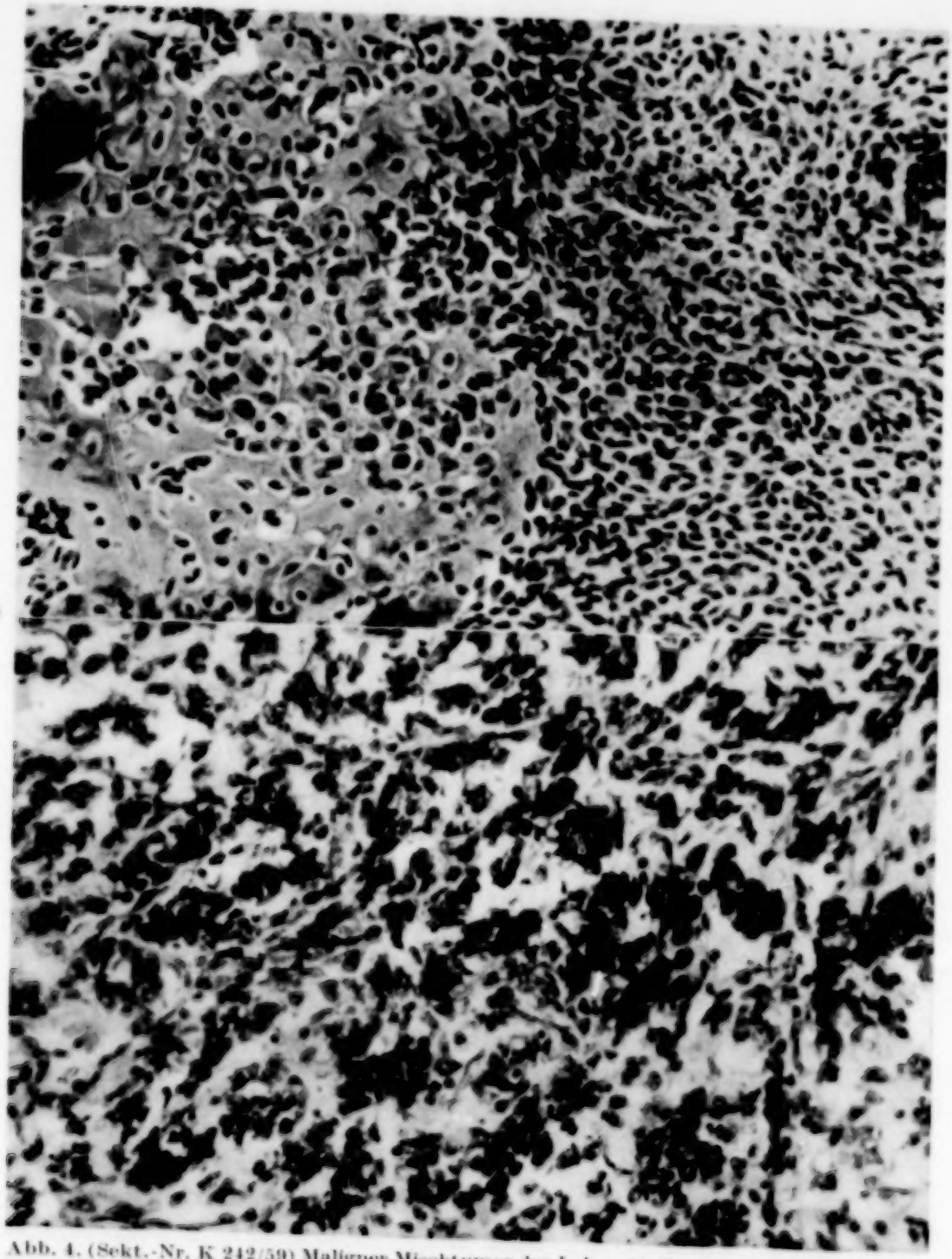


Abb. 5

Abb. 4. (Sekt.-Nr. K 242/59) Maligner Mischtumor der Leber, 11 Monate, männlich. Unreife mesenchymale Zellen in Verdichtung und Osteoidbildung. Links oben im Bild Verkalkung. HE (220 ×)

Abb. 5. (Sekt.-Nr. K 242/59) Maligner Mischtumor der Leber, 11 Monate, männlich. Unreife Zellen mit mesenchymaler und epithelialer Differenzierung dicht miteinander vermischt liegend. HE (220 ×)

parenchyms. Keine Metastasen. Zustand nach Probelaparotomie im rechten Mittelbauch. Entzündliche Lockerung und Vergrößerung der periportalen Lymphknoten. Schleimig-eitrige Tracheobronchitis. Konfluierende bronchopneumonische Herde in

beiden Lungenunterlappen. Akutes vesiculäres Emphysem der entzündungsfreien Lungenabschnitte. Blutstauung und Ödem der parenchymatösen Organe. Cyanose der Schleimhäute. Hyperplasie der Milzfollikel.

Epikrise: Der 11 Monate alte männliche Säugling erkrankte kurzfristig mit einer praktisch symptomlosen Umfangsvermehrung des Abdomens. Bei der Probelaparotomie wurde ein bösartiger Lebertumor festgestellt. Der Tod erfolgte am Tage des Eingriffs. Die Sektion ergab einen malignen Mischtumor der Leber ohne Metastasen.

Diskussion

Die bösartigen Mischtumoren der Leber stellen weniger klinisch als vielmehr morphologisch eine besondere Gruppe innerhalb aller malignen Lebergeschwülste dar. Ihre Häufigkeit ist bei Mädchen doppelt so groß wie bei Knaben, während sie bei den übrigen bösartigen Lebergeschwülsten umgekehrt bei Knaben das Doppelte bis Dreifache beträgt. Bemerkenswert ist das Auftreten der Mischtumoren in einem bestimmten Lebensalter, nämlich während der ersten beiden Lebensjahre. Im Gegensatz dazu fallen den anderen Tumoren auch Kinder anderer, vor allen höherer Altersklassen zum Opfer. Die klinische Symptomatologie ist auch bei den Mischgeschwülsten äußerst gering ausgeprägt — häufig besteht nur eine Vergrößerung des Abdomens. Schmerzen fehlen meist. Die röntgenologische Untersuchung gipfelt in einer exakten Lokalisierung der Geschwulst, vor allem in der Abgrenzung vom Retroperitonealraum. Sie vermag naturgemäß über die Tumorqualität nichts auszusagen. Immerhin kann hierbei ein diffuser oder gesprenkelter, kalkdichter Kontrastschatten verdächtig auf einen osteoidhaltigen Mischtumor sein. Laborchemische Untersuchungen ergeben dagegen keinen Hinweis für eine entsprechende Diagnose. So gut wie nie bestehen Ikterus oder Ascites. Gelegentlich fallen allgemeine Krankheitszeichen abdominaler Affektionen wie Appetitlosigkeit, Erbrechen und wohl in erster Linie verdrängungsmechanisch bedingte Defäkationsanomalien auf, ohne daß man diesen Erscheinungen eine nosologische Spezifität entnehmen könnte. Schließlich fehlt anamnestisch beim Mischtumor eine vorangehende Leberschädigung, wie sie beispielsweise bei der bekannten und statistisch gesicherten Kombination Lebercirrhose — primäres Lebercarcinom vorhanden ist und differentialdiagnostische Bedeutung besitzt.

Für das *therapeutische Vorgehen* ist nach den bisherigen Erfahrungen eine Abgrenzung gegen andere bösartige Lebertumoren leider recht unwesentlich. Die Prognose ist infaust; in den meisten Fällen, namentlich beim Vorliegen eines malignen Mischtumors, beträgt der Verlauf nur wenige Monate bis zum Tode. Wichtig hingegen ist die frühzeitige Unterscheidung von gutartigen Geschwülsten, Fehlbildungen oder Verletzungsfolgen. Hier sind im wesentlichen zu nennen: sog. Hamartome, Hämam-

giome, akzessorische Leberlappen, Lappenfehlbildungen und Lebercysten. Zur Klärung kommt stets die Laparotomie in Frage. Die Behandlung muß, wenn möglich, in der Abtragung bestehen, wofür die Indikationsstellung auch die Vorbeugung gegen plötzliche dramatische Zwischenfälle (Stieldrehung, Rupturen und erhebliche Verdrängung) umfaßt. Dabei sind durch Erweiterung und Verbesserung der *chirurgischen Eingriffe* erfreuliche Ergebnisse zu verzeichnen.

Maier[22], Benson[2], Packard[28] u. a. berichteten von der erfolgreichen Entfernung großer gestielter sog. Hamartome; in einem der beiden Fälle von Packard wog der Tumor 1550 g. Pettinari[29] teilte u. a. die Abtragung eines umfangreichen Riedelschen Lappens beim Erwachsenen mit. Packard berichtete von der Entfernung einer 1000 ml galliger Flüssigkeit fassenden traumatisch bedingten Cyste des rechten Leberlappens mit anschließender restitutio ad integrum.

Für die Einordnung der hier vorliegenden Geschwülste in das Tumorsystem nach den Prinzipien der allgemeinen Pathologie ist deren morphologische Struktur von entscheidender Bedeutung. Neben den eindeutig definierten ausschließlich epithelialen oder mesenchymalen Neubildungen kommen auch in der Leber Mischformen vor, deren Klassifizierung zunächst durch die Vielzahl der enthaltenen Gewebsbestandteile Schwierigkeiten bereitet. Entsprechend vielfältig und unübersichtlich mutet daher auf den ersten Blick auch die einschlägige Nomenklatur an.

Grüneberg[13] spricht bei dem von ihm beobachteten Tumor von einem Sarkom, Philipp[30], Yamagiwa[39] und Idzumi[17] nennen ihre Fälle embryonale Carcinome, Bigelow u. Wright[3] den ihren teratoides, gemischtes, primitives Carcinom, Condat[7] bezeichnet seinen Fall als undifferenziertes Epitheliom, Stranz[35], Nissel[26], Bittner[4], Leffers[21] und Grayzel[23] sprechen von Mischtumoren schlechthin; Hippel[16] definiert ergänzend: embryonaler Mischtumor, Olesen[27] faßte den Begriff noch enger: embryonaler teratoider, bösartiger Mischtumor. Misick[25] nennt seinen Fall Teratom, Sheehan[31] den seinen embryonalen Tumor, Dluhos[9] und Stein[33] sprechen von bösartigen Hamartomen und Debre[8] sowie Florentin[10] schließlich von Hepatoblastomen. Webster[37] bezeichnet seinen Fall als malignes teratoides Hepatom.

Analysiert man dagegen die den Diagnosen zugrunde liegenden *Lebergeschwülste* selbst, so stellt man fest, daß sie im Gegensatz zu den Bezeichnungen *ein auffallend ähnliches, in vielen Fällen geradezu identisches Bild* zeigen. Stets handelt es sich um primär in der Leber entstandene Tumoren. Sie enthalten als epitheliale Komponente unreife Leberzellen, die sowohl papillär, alveolar als auch unsystematisiert angeordnet sein können und häufig Gallepigment, Fett und Glykogen enthalten. Daneben liegen Gallengänge mit und ohne Inhalt. Die mesenchymalen Bestandteile werden durch Bindegewebe, Blutgefäße, vielfach Cystenbildungen, Knorpel und Knochen bzw. Osteoid, seltener durch Skeletmuskelfasern repräsentiert. Dabei ist bemerkenswert, daß neben den ausdifferenzierten epithelialen Bestandteilen und mesenchymalen Strukturen massenhaft unreife Zellelemente vorhanden sind.

Während die genannten Bezeichnungen Carcinom, Sarkom, Mischtumor, undifferenziertes Epitheliom und Hepatoblastom ausschließlich vom Morphologischen ausgehen, werden mit den Diagnosen Hamartom, bösartiges Hamartom und Teratom entwicklungsbiologische Auffassungen vertreten. Die Klassifizierungen als teratoide Mischgeschwulst, teratoides Carcinom und embryonales Carcinom schließlich beschränken sich zwar auf morphologische Befundung, suchen aber durch Beifügungen den Besonderheiten dieser Tumorart Ausdruck zu verleihen.

Das *Gemeinsame der aufgeführten Diagnosen* ist das Bestreben, die Bösartigkeit zum Ausdruck zu bringen. Das trifft auch für unsere beiden Fälle zu. Durch die Deklaration als „Teratom" oder „Teratoid" wird versucht, dem gleichzeitig auftretenden Gehalt an mesenchymalen und epithelialen Geweben Rechnung zu tragen. Hier glauben wir nach den Befunden an unserem Material, namentlich dem Fall 2, daß die Bildung der in den Tumoren beobachteten höher entwickelten mesenchymalen Gewebe wie fibröse Fasern, Knorpel, Osteoid und Knochen durch differenzierende Weiterentwicklung aus dem massenhaft enthaltenen unreifen mesenchymalen Grundgewebe erfolgt ist. Dabei ist es leicht anzunehmen, daß auch weitere, in unseren und vielen anderen Fällen nicht beobachtete, z. B. endotheliale Strukturen im Fall LEFFERS und Blutbildungszentren im Fall STEIN aus dem gleichen, physiologischerweise multipotenten Ursprungsgewebe hervorgehen können, wobei für die Blutbildung eine spezifische Wirkung junger Leberzellen auf das Mesenchym angenommen wird. Dieser Differenzierungsvorgang ist eine Analogie zu der gleichfalls beobachteten Weiterbildung der unreifen epithelialen Anteile zu völlig ausdifferenzierten drüsigen Bestandteilen in Form von Leberzellsträngen und Gallengängen, bei denen lediglich die infiltrativ-heterotope und funktionell sinnlose Anordnung das Tumorderivat erkennen läßt. Für beide Entwicklungsreihen finden sich vielerorts Übergangsstadien. Dabei ist es eine bisher unentschiedene Frage, ob die Gewebsversprengung, die den hier behandelten Mischtumoren zugrunde liegt, einem gemeinsamen epithelialen Leberblastem[20] entstammt oder sich von einem zur Bildung der epithelialen und mesenchymalen Komponente der Leber determinierten, getrennten Urkeimgewebe herleitet. Wesentlich ist, daß sämtliche in den beschriebenen Tumoren vorkommenden Gewebe durch Ausdifferenzierung und ohne eigentliche Keimblattversprengung im Sinne eines Teratoms in der Leber entstanden sind. Das sollte auch in der Nomenklatur durch Eliminierung des Terminus Teratom bzw. teratoid in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden.

Besonders deutlich wird das Gesagte durch die Gegenüberstellung *echter Teratome* der Leber, wie sie HARTZ u. v. D. SAR[14], FROBOESE[11] und YARBROUGH[40] mitteilten. In dem erstgenannten Tumor fanden sich Plattenepithel, Haare, Talgdrüsen, Magenschleimhaut, Nervengewebe,

Skeletmuskulatur und Knorpel. Es handelte sich somit um ein echtes Teratom adultum triphyllicum. Ähnliche Befunde erhoben auch die beiden anderen Autoren.

Wir halten die den klinischen und morphologischen Anforderungen vollauf genügende Bezeichnung „*Maligner Mischtumor der Leber*" nicht zuletzt wegen ihrer Einfachheit für die beste. Im französischen Schrifttum scheint sich als Synonyma „Hepatoblastom" einzubürgern. In unserer Auffassung sehen wir uns durch die jüngsten Vorschläge der World Health Organisation[38] bestärkt, die in straffer Zusammenfassung der bisherigen Polypragmasie steuert und nur die beiden genannten Termini registrierte.

Die *Häufigkeit der Metastasierung* wird mit 34%[8] angegeben. Milman u. Grayzel[23], Olesen[27] u. a. führen Absiedlungen in den Lungen und seltener im Hirn auf. Bei genauen histologischen Untersuchungen des Primärtumors wird es deutlich, daß oft überhaupt kein massiver Einbruch in die Gefäßbahn vorhanden zu sein braucht, sondern schon die innige Verquickung der Geschwulst mit dem Capillarnetz der Leber eine Tumorabschwemmung ermöglichen kann. Wir selbst haben in Fall 2 sämtliche Lungenlappen getrennt je an 5 Stellen in Stufenschnitten untersucht, ohne daß es uns gelungen wäre, Geschwulstabsiedlungen nachzuweisen. Auch im Fall 1 konnte die histologische Durchmusterung der Organe keine Metastasen aufdecken.

Zusammenfassung

An Hand von 2 eigenen Beobachtungen maligner Mischtumoren der Leber im Kindesalter wird ein Überblick über diese seltenste Tumorart der kindlichen Leber gegeben. Die Geschwülste stellen weniger klinisch als vielmehr morphologisch eine besondere Gruppe innerhalb aller bösartigen Leberneubildungen dar. Die Prognose ist infaust. Vom morphologischen Standpunkt ist besonders die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen teratoide Geschwülste von Bedeutung. Im Hinblick hierauf läßt sich die Auffassung beweisen, daß die beobachteten ausgereiften epithelialen und mesenchymalen Tumorstrukturen durch differenzierende Weiterentwicklung des im Mischtumor vorhandenen polyvalenten Ursprungsgewebes ohne eigentliche Keimblattversprengung entstanden sind. Im Interesse einer einheitlichen Terminologie wird in Anlehnung an die Nomenklatur der World Health Organisation empfohlen, von „malignen Mischgeschwülsten der Leber" zu sprechen um der bisherigen Polypragmasie im Schrifttum zu steuern.

Literatur

[1] Albertini, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Thieme 1955. — [2] Benson, Cl. D., and Gr. C. Penberthy: Surgery **12**, 881 (1942). — [3] Bigelow, N. H., and A. W. Wright: Primary carcinoma of the liver in infancy

and children. Cancer **6**, 170 (1953). — [4] Bittner, W.: Communication a l'Association des Médicins de Bratislava. Séance du 8. Nov. 1933. Wien. klin. Wschr. **47**, 223 (1934). — [5] Bruni, R.: Su due casi di angioendoteliosarcoma primitivo in fegato di bambino. Minerva pediat. (Torino) **8**, 4 (1956). — [6] Castle, O. L.: Primary carcinoma of the liver in childhood. Surg. Gynec. Obstet. **18**, 177 (1914). — [7] Condat, J. G. and Laserre: Arch. Méd. Enf. **40**, 521 (1937). — [8] Debré, R., P. Mozziconacci, E. et R. Habib: L'Hepatoblastome. Arch. franç. Pediat. **11**, 1013 (1954). — [9] Dluhos, M.: Der embryonale Tumor der Leber. Cas. Lék. česk. **90**, 4 (1951). — [10] Florentin, P., G. Rauber et C. Macinot: Hépatoblastome chez un nouveau-né. Ann. anat. path. (N. S.) **1**, 507 (1956). — [11] Froboese, C.: Kindskopfgroßes echtes Teratom triphyllicum adultum polycysticum congenitum der Leber als absolutes Geburtshindernis. Zbl. allg. Path. path. Anat. **89**, 364 (1952). — [12] Griffith, J. P. C.: Primary carcinoma of the liver in infancy. Amer. J. med. Sci. **155**, 79 (1918). — [13] Grüneberg: Demonstration Biolog. Abt. d. ärztl. Vereins Hamburg. Münch. med. Wschr. **51**, 1037 (1904). — [14] Hartz, P. H., and v. d. Sar: Arch. Pathol. **39**, 1 (1945). — [15] Herxheimer, G.: Hdb. Spez. path. Anat. u. Hist., Bd. V/1, S. 931. Berlin: Springer 1930. — [16] Hiffel, G.: Zur Kenntnis der Mischgeschwülste der Leber. Virchows Arch. path. Anat. **201**, 326 (1910). — [17] Idzumi, G.: Über einen Fall von primärem Leberkarzinom im Säuglingsalter. Arch. klin. Chir. **100**, 1181 (1913). — [18] Karlin-Weisman,: zit. bei R. Debré. — [19] Kazvini, H. M.: Primäres Leberzellenkarzinom im Säuglings- und Kindesalter. Inaug.-Diss. Zürich 1953. — [20] Kempf, J., et R. Korn: Le cancer primitif du foie chez l'enfant. Ann. anat. path. (N. S.) **1**, 514 (1956). — [21] Leffers, I.: Über eine seltene maligne Mischgeschwulst der Leber bei einem 16 Monate alten Knaben. Beitr. path. Anat. **105**, 203 (1941). — [22] Maier, W.: Das gestielte Hamartom der Leber. Z. Kinderheilk. **77**, 422 (1955). — [23] Milman, D. H., and D. M. Grayzel: Mixed tumors of the liver. Report of a case with a review of the literatur. Amer. J. Dis. Child. **81**, 408 (1951). — [24] McDougal, R. A., and Chr. D. Gatzimos: Primary carcinoma of the liver in infants and children. Cancer **10**, 678 (1954). — [25] Misick, O. S.: A case of teratoma hepatis. J. Path. Bact. **5**, 128 (1898). — [26] Nissel, W.: Die Mischgeschwülste der Leber. Virchows Arch. path. Anat. **269**, 447 (1928). — [27] Olesen, H.: Embryonic (teratoid) malignat tumour of the liver in a two-year old child. Acta path. mikrobiol. scand. **40**, 110 (1957). — [28] Packard, G. B., and H. D. Palmer: Primary neoplasms of the liver in infants and children. Amer. Surg. **142**, 214 (1955). — [29] Pettinari, V.: Persönliche Mitteilung. — [30] Philipp, P. W.: Über Krebsbildung im Kindesalter. Z. Krebsforsch. **5**, 361 (1907). — [31] Sheehan, H. L.: An embryonic tumour of the liver containing striated muscle. J. Path. Bact. **33**, 251 (1930). — [32] Smulders, J., R. v. Geffel et P. Dustin jr.: Deux cas de cancer primitif de la traveé hépatique chez de nourrisson avec hématopoisse intratumorale. Ann. anat. path. (N. S.) **1**, 453 (1956). — [33] Stein, Fr.: Blutbildung in einem primären Leberkrebs und in seinen Metastasen beim Säugling. Virchows Arch. path. Anat. **322**, 145 (1952). — [34] Steiner, M. M.: Primary carcinoma of the liver in childhood. Report of two cases with a review of the literature. Amer. J. Dis. Child. **55**, 807 (1938). — [35] Stranz, H.: Über Mischgeschwülste der Leber. Inaug.-Diss. Breslau 1913. — [36] Tomsykoski, A. D., and R. C. Stevens: Embryonal cell carcinoma of the liver in infancy. J. Pediat. **43**, 309 (1953). — [37] Webster, R.: Malignant embryonal hepatoma in children. Med. J. Aust. **2**, 381 (1938). — [38] World Health Organisation: Histologische Nomenklatur menschlicher Tumoren. Z. Krebsforsch. **63**, 75 (1959). — [39] Yamagiwa, K.: Zur Kenntnis des prim. parenchymatösen Leberkarzinoms „Hepatoma". Virchows Arch. path. Anat. **206**, 437 (1911). — [40] Yarbrough, S. M.: Report of a case of teratoma of the liver in an infant. Tex. St. J. Med. **40**, 426 (1944).

Dr. med. B. Wohlgemuth, Leipzig W 31, Paussnitzstraße 5

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 51—58 (1960)

Aus der Inneren Abteilung des ev. Waldkrankenhauses Berlin-Spandau
(Chefarzt: Doz. Dr. med. habil. C. Ernst)

Hepatitiden bei Kindern mit komplementbindenden Coxsackie-Antikörper-Reaktionen

Von
E. Albach

(Eingegangen am 22. Februar 1960)

Zweifellos gewinnen neben den Zoonosen und Rickettsiosen die Virosen immer mehr diagnostische und epidemiologische Bedeutung. Über die Coxsackieviren, ihre Gruppen und zahlreichen Stämme haben umfassendes Beobachtungs-, Forschungs- und Klinikmaterial u. a. Windorfer, Keller und Vivell vorgelegt. Die medizinische Diagnostik steht mit der Kenntnis von der Existenz und der Pathogenität dieser Erreger vor neuen, oft fast entmutigenden Schwierigkeiten, besonders dann, wenn diese Infektionen sporadisch auftreten. Denn der *Erregernachweis* ist bei weitem nicht mehr so relativ einfach wie bei den bakteriellen Erkrankungen. Das virenhaltige Material, in Sonderheit solcher Viren, von denen hier die Rede sein soll, muß eingefroren verschickt werden; diese Viren sind in der Regel nur in den ersten Tagen der Erkrankung im Stuhl, Rachenspülwasser und vielleicht im Blut nachweisbar und wachsen nur auf lebenden Zellverbänden. So ist es denn sehr verständlich, daß die Anzüchtung, auch bei einwandfreien Vorbedingungen, laut Berichten aus zahlreichen Forschungs- und Beobachtungszentren übereinstimmend nur mit etwa 5,6% Wahrscheinlichkeit gelingt (Vivell u. a.). Der *serologische Nachweis* durch die KBR ist heute noch nicht verläßlich genug und das Ergebnis kann meist von den Instituten erst nach mehreren Wochen geliefert werden; es kommt der KBR daher gelegentlich nur der Wert einer nachträglichen, mit aller kritischen Umsicht zu bewertenden Bestätigung der klinischen Wahrscheinlichkeitsdiagnose zu. Ein genormtes und einheitliches Antigen gibt es noch nicht. Einer wiederholt negativen KBR kann man keine Beweiskraft *gegen* das Vorliegen eines Coxsackieinfektes zusprechen. Der verlangte 3fache *Titeranstieg* wird aus verschiedenen und, wie hier kurz angedeutet, verständlichen Ursachen heraus oft nicht beobachtet und ein Titeranstieg kann andererseits auf unspezifische Reize erfolgen nach einer früher durchgemachten entsprechenden Erkrankung. Oft kommen Kranke auch erst in klinische Behandlung (Albach u. a.), wenn bereits ein Maximaltiter erreicht ist.

Außerdem gibt es Coxsackiestämme, die ausgesprochen schwache Antikörperbildner sind (Keller u. Vivell u. a.). Dazu kommt „die Abhängigkeit der Immunität von der Empfänglichkeit und dem biologischen Zeitfaktor" (Höring). Es bedarf also in erster Linie einer langjährigen klinischen Erfahrung mit Coxsackieinfektionen, um in gegebenen Fällen daran zu denken und sie mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erkennen.

Die Erkrankungen selbst und ihr Verlauf wurden anfangs als harmlos und relativ kurzdauernd beschrieben. Viele Autoren brachten die Bornholmer Krankheit, die Pleurodynia epidemica, die Myalgia epidemica und die Herpangia mit *Coxsackieinfektionen* in Zusammenhang. Allgemein scheint auch eine Verwandtschaft dieser sogenannten Pseudopoliomyelitisgruppe mit den echten Poliomyelitisviren anerkannt zu sein.

Aber so harmlos, wie es anfangs dargestellt wurde, verlaufen solche Erkrankungen doch nicht immer. Es sind inzwischen u. a. ernstere Beteiligungen der Gelenke (Desse), der Lungen (Verlinde et al., Breton), der Nieren (Utz et al., Maryssael), des Myocards und Pericards (Friedberg, Hosier et al.) und der Leber (Hosier et al., Albach) beschrieben worden. Auch bezüglich der Krankheitsdauer weiß man heute, daß sie sich in mehreren Schüben über Monate erstrecken kann und nicht nur Kinder und Jugendliche, sondern auch häufig genug Erwachsene befällt (Movitt et al., U[illegible] et al. u. a.). Das läßt sich ja auch zwanglos verstehen, weil von den allermeisten Autoren eine gekreuzte Immunität unter den Gruppen und Stämmen nicht beobachtet werden konnte. In jüngeren Jahren kann eine Ersterkrankung auf breiter Basis erfolgen, die die hohe Durchseuchungsrate schafft, und in späterem Alter ist dann eine 2., ja sogar 3. Erkrankung mit einem der zahlreichen anderen Stämme vorstellbar. Eine routinemäßige Klärung der Situation beim Einzelnen ist heute noch nicht möglich, wenn man sich die kurz umrissenen biologischen Schwierigkeiten vor Augen hält, was noch verwirrender wird, wenn man alles das hinzu nimmt, was im gemeinsamen Auftreten von Poliomyelitis- und Pseudopoliomyelitisstämmen zu dem Begriff der „Reisegenossen" geführt hat (Dalldorf, Gsell, Huebner, England u. a.). Das ergibt Situationen, die von vielen Ärzten nicht mehr verstanden und ähnlich wie mathematische Abstracta gemieden werden. Viele ungeklärte fieberhafte Infekte mögen aparalytische Poliomyelitiden oder Pseudopoliomyelitiden sein und werden schlicht „grippale Infekte" bezeichnet. Solche „Vereinfachungen" sind unklinisch und nicht sinnvoll. Sie kommen leider auch bei vielen anderen Krankheitsgeschehen vor und sind eine crux der Gesundheitsstatistik.

Im Spätsommer 1957 haben wir auffallend häufig Kinder mit dem *Syndrom Ikterus* bekommen.

Kurze Zeit nach der Aufnahme fiel bei einem der Mädchen die Spontan- und Druckempfindlichkeit zahlreicher ICR parasternal, axillar und paravertebral sowie der pars cranialis des Trapezius beiderseits und der Vastusgruppe beider Ober-

schenkel auf; in derselben Woche konnten wir bei einem anderen Mädchen etwa 21 Tage nach Ausbruch des Ikterus klinisch die Form einer Herpangina mit 39° Fieber axillar feststellen. Das Fieber hielt 2 Tage an, die Herpanginaerscheinungen 8 Tage. Es folgte etwa 20 Tage später ein erneuter Schub. Zu derselben Zeit mußte eine unserer 18jährigen Schwesternschülerinnen (G. L.) mit einer Herpangina aufgenommen werden, die ebenfalls in zwei Schüben im Abstand von 10 Tagen verlief. So wurde unsere Aufmerksamkeit in Richtung der Erwägung von Coxsackieinfekten gelenkt. Bald klagten weitere Mädchen über Muskelschmerzen ähnlich wie oben beschrieben, und gaben Druckschmerz an zahlreichen typischen Stellen an. Alle Kranken bzw. ihre Eltern sagten in der Anamnese, daß 2—4 Wochen vor Auftreten der, bis auf einen Fall, schwachen Gelbfärbung der Haut und der Conjunctiven, die Erkrankung mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Oberbauch- oder Unterbauchschmerzen, vereinzelt Erbrechen und Fieber um 39° axillar, begonnen habe. Bei 3 der Patientinnen war eine Belastung durch Urlaubsreisen bzw. Ferienlager zu eruieren. Bereits dort waren die beschriebenen Symptome aufgetreten.

O. Gsell u. M. Gsell-Busse schreiben u. a. über Coxsackieinfekte: „. . . . b) die *abdominelle Form* bringt den Verdacht 1. . . ., 2. . . .

3. auf Hepatitis epidemica, bevor der Ikterus auftritt. Hier sind Fieber und Schmerzen im Oberbauch aber nicht so häufig, Übelkeit steht im Vordergrund."

Bei allen den Mädchen mit den Myalgien und dem mit der Herpangina wurden *positive KBR gegen Coxsackiestämme* A_{1-5} und A_{10} ermittelt, z. T. mit deutlichem Titeranstieg. Vereinzelt erfolgte Titerabfall bzw. Schwankungen, was wir so auffaßten, daß das Titermaximum im Augenblick der ersten Blutentnahme bereits erreicht oder schon überschritten war. Bei den meisten Patientinnen konnten wir die Titerveränderungen über mehrere Monate verfolgen, wie aus der beigegebenen Tabelle ersichtlich ist. Außerdem haben wir zum Teil Paralleluntersuchungen in zwei verschiedenen Instituten veranlaßt, die in etwa der Hälfte der Seren gänzlich widersprechende Resultate erbrachten. Aus diesen unterschiedlichen Ergebnissen ist die heute noch in Kauf zu nehmende Unsicherheit der Methodik zu erkennen. Bei 20 zur gleichen Zeit vorgenommenen KBR von nicht coxsackieverdächtigen *Vergleichen* erhielten wir *negative Bescheide*. Bei allen hier erwähnten Patientinnen mit Ikterus und Coxsackie KB positiven Reaktionen wurde mindestens jeweils 2mal die Hämagglutinationsreaktion nach Paul-Bunnell durchgeführt. In keinem Fall ergab sich eine als positiv zu wertende Reaktion, in keinem Fall bestand eine Monocytose. Auch der Nachweisversuch einer Listeriose war in den Kulturen Kaninchenblut-Bouillon und Clauberg-Platten und serologisch mit der KBR in allen Fällen negativ. Die Coxsackievirusanzüchtung gelang in keinem Falle.

Am zuverlässigsten schien uns die KBR von Vivell im Viruslaboratorium der Universitäts Kinderklinik in Freiburg, Direktor Prof. W. Keller. Aber nicht nur für die KBR der Coxsackievirenerkrankungen bestehen diese unbefriedigenden Titerergebnisse und -schwankungen heute noch, sondern auch für viele andere Viruserkrankungen, wie u. a. aus einer Publikation von Zintz u. Vivell über die epidemische Kerato-

Tabelle

Nr.	Name, Alter, Dauer der stationären Behandlung	1. Probe	2. Probe	3. Probe	4. Probe	5. Probe	6. Probe	Bemerkungen
1	Schl., L., 10 J., 17.8. — 6.10.1957	20.9.1957 Eigenh.	22.10.1957 ++	18.1.1958 +				Paul-Bunnell 2mal neg. In A u. B Galle vereinz. Staph. aur. haem.
2	Hi., Helga, 12 J., 7.9. — 2.11.1957	20.9.1957 +	22.10.1957 +	18.1.1958 Eigenh.	25.2.1958 (+)	15.7.1958	2.9.1958	Paul-Bunnell 1. vor Abs. 1:64, nach Abs. 1:32; 2. negativ A u. B Galle ohne bakt. Wachstum
3	Hi., Irene, 8 J., 7.9. — 27.11.1957	20.9.1957 +	22.10.1957 +	18.1.1958 Eigenh.	25.2.1958 ++	15.7.1958	2.9.1958	Nr. 2. u. 3. sind Schwestern. Paul-Bunnell 2mal negativ. A u. B Galle ohne bakt. Wachstum
4	Kr., Gitta, 10 J., 24.9. — 27.11.1957	10.10.1957 ++	22.10.1957 ++	28.10.1957 +	18.1.1958 Eigenh.	2.9.1958		Paul-Bunnell 2mal neg. A u. B Galle ohne bakt. Wachstum. Juli 1957 Kinderverschick. n. Ravensburg. Starke Muskelschmerzen an den Beinen. Zu Beginn angebl. Fieber
5	P., Heidemarie, 12 J., 10.8. — 25.9.1957	20.9.1957 +	22.10.1957 ++	Die Eltern hielten die heftigen Myalgien am Thorax für Zeichen einer Tbc. u. nahmen das Kind gegen Revers mit nach Hause				Paul-Bunnell 2mal negativ. A u. B Galle ohne bakt. Wachstum
6	Pi., Monika, 12 J., 16.8. — 3.10.1957	20.9.1957 (+)	22.10.1957 neg.	18.1.1958 +	21.3.1958 neg.	15.7.1958 +		Paul-Bunnell 2mal neg. A u. B Galle ohne bakt. Wachstum. Während Urlaubsreise erkrankt mit Schmerzen in beiden Armen u. Bauchmuskeln. Zu Beginn angeblich Fieber

7	Kl., Christine, 11 J., 9.8. — 3.10.1957	10.9.1957 +	22.10.1957 ++	18.1.1958 +	15.7.1958 ++			Paul-Bunnell 2mal neg. A u. B Galle ohne bakt. Wachstum. Urlaubsreise: 17.7. erkrankt; Glieder- u. Kopfschmerzen; 6.8. Ikterus
8	A., Dora, 3 J., 20.9. — 7.10.1957	22.10.1957 ++	Patientin unserer chirurg. Abt. Pleurodynie ohne Ikterus (eingewiesen unter Blinddarmverdacht)					Aufnahme: Fieber 39° C; Leuko. 3400; Lympho. 87% — Entlassung: Leuko. 7200; Lympho. 31%
9	L., Gisela, 18 J., 24.10. — 22.11.1958	28.10.1957 +	18.11.1957 (+)	22.12.1957 ++	26.2.1958 +	ohne Ikterus		Schwesternschülerin Herpangia
10	E., Britta, 22 J., ambulant	27.6.1958 +	7.7.1958 +++	ambulant, ohne Ikterus				Herpangina

Nach VIVELL 1:4 neg.; 1:8 (+) fragl.; 1:16 = +; 1:32 = ++; 1:64 = +++.) Bei den Patienten Nr. 1—7 wurde mehrfach Röntgenkontrolle des Thorax durchgeführt ohne pathologische Befunde.

Alle klinisch auf Coxsackieerkrankung unverdächtigen Vergleichsfälle fielen ohne Ausnahme auch serologisch in der KBR negativ aus, weshalb auf die Wiedergabe im einzelnen verzichtet werden kann. Neben den Untersuchungen auf infektiöse Mononucleose, Listeriose und Keimwachstum im Duodenalsekret wurde auch auf Lambliasis geachtet, wofür aber nie ein Anhalt gewonnen werden konnte. In keinem Falle Leukocytose.

Außer den serologisch coxsackiepositiven Hepatitiden gab es zu derselben Zeit noch einige klinisch auf Coxsackieinfekt hochverdächtige Patienten, von denen die Mehrzahl auch serologisch weitgehend positiv reagierten, während nur einzelne dieser klinisch Coxsackieverdächtigen negativ blieben. Unter Nr. 8—10 sind 3 dieser Infekte angeführt.

Zu den Patienten unter Nr. 1—7: Nr. 1: am 1. Tag 38° C, dann fieberfrei; am 10. u. 11. Tag nur 37,6° C (immer axillar gemessen). Serumgesamtbilirubin maximal 2,3 mg-% (nach HEILMEYER). — *Nr. 2:* während der ersten 4 Tage um 37,3—37,4° C, dann fieberfrei; am 12. Tag 37,6° C, dann noch 5 Tage um 37,3° C. Serumgesamtbilirubin 4,0 mg-%. — *Nr. 3:* am 1. und 3. Tag 37,7° C, 6. Tag 37,3° C, 13. Tag 37,4° C, 14. Tag 37,6° C, 16. Tag 37,4° C, 17. Tag 37,6° C, sonst frei; Serumgesamtbilirubin 3,1 mg-%. — *Nr. 4:* 19. Tag 39,2° C, 20. Tag 38,4° C, dann fieberfrei, 39. Tag 38,4° C, 40. Tag 37,3° C, dann fieberfrei; Herpangina. Am 1. Tag Eos. 10%; nach 8 Tagen abgeklungen. Serumgesamtbilirubin 4,8 mg-%. — *Nr. 5:* war immer fieberfrei. Serumgesamtbilirubin 5,5 mg-%. — *Nr. 6:* am 1. Tag Eos. 8%, 1 Woche später abgeklungen; fieberfrei; Serumgesamtbilirubin 2,4 mg-%. — *Nr. 7:* fieberfrei. Seit dem 8. Tag ICR-Schmerzen und später in anderen Muskelgruppen. Um den 40. Tag 4—5 Tage lang 37,6° C. Serumgesamtbilirubin 2,3 mg-%.

conjunctivitis, einer Adeno-Virusinfektion, deutlich hervorgeht. Auch darin wird der von Jawetz als beweisend geforderte 4fache Titeranstieg der KBR unter 50 Patienten mit klinisch typischer Erkrankung nur 1mal erreicht; unter 20 Patienten mit atypischem Verlauf fiel bei 12 Patienten die KBR bei 2maliger Untersuchung völlig negativ aus. Derartige Mitteilungen sind aber für die Erweiterung des Gesichtsfeldes des Klinikers viel wichtiger als solche, die nur mit ganz „planmäßigen" Resultaten aufwarten. Diese Publikationen regen an zu kritischen Erwägungen, unter der Erkenntnis, daß es sich beim Antigen-Antikörperkomplex nicht nur um ein einfaches Schema „Aktio-Reaktio" handelt, sondern daß zahlreiche weitere Faktoren das Geschehen nach der einen oder anderen Seite hin beeinflussen können.

Besprechung der Beobachtungen

Bemerkenswert erschien uns ganz allgemein das *Zusammentreffen eines Ikterus* (Syndrom) bei Kindern *mit klinischen Erscheinungen von Pleurodynia epidemica bzw. Myalgia epidemica oder Herpangina bei gleichzeitig deutlich positiver Coxsackie-KBR mit teilweise mäßig starkem Titeranstieg und anschließendem Titerabfall.* Das erinnert an die Mitteilungen von Kalk u. Faust, nach denen bei Poliomyelitiserkrankungen Hepatitiden beobachtet worden sind.

Die gesamte Virologie steckt noch in den Kinderschuhen, weshalb solche Situationen, wie wir sie hier schildern, heute noch als Beobachtungen dargestellt werden müssen, auf denen man Arbeitshypothesen aufbaut; die sich hier anbietenden Fragen können etwa folgendermaßen formuliert werden:

1. Waren es infektiöse Hepatitiden (Virushepatitiden), auf die sich Coxsackieinfekte aufgepfropft haben?

2. Waren es Coxsackieinfekte mit Leberbeteiligung (Hepatitissyndrom) (s. oben Polio. mit Leberbeteiligung)?

3. Sind relativ kurze Zeit vor Beginn der Virushepatitiden Coxsackieinfekte durchgemacht worden, wodurch sich im Verlauf der Virushepatitiden unspezifische Titeranstiege erfassen ließen?

Die Untersuchungen, die sich auf die Lebererkrankung bezogen (Takata, Thymoltest, Gros, Cephalin-, Cholesterin-, Cadmiumsulfatreaktion, Weltmannband, Serumeisen, SGOT, SGPT, Phosphatasen, Bromthaleintest), zeigten die übliche Konstellation wie bei unkomplizierten kindlichen Hepatitiden. Sie werden deshalb nicht kasuistisch ausgebreitet.

Die klinischen Bilder der Pleurodynie, der Myalgie oder Herpangina waren unverkennbar. Der Verlauf in 2—3 Schüben mit beschwerdefreien Intervallen ganz typisch; besonders deutlich trat das bei der Herpangina mit den damit verbundenen beiden Fieberschüben hervor.

Bei anderen Jugendlichen mit „Ikterus", aber ohne klinischen Verdacht auf Coxsackieinfekt, die etwa zur gleichen Zeit bei uns lagen,

haben wir keine positive KBR bekommen. Es wurden außerdem von mehreren gesunden Probanden die KBR geprüft, die ausnahmslos negativ ausgefallen waren.

Diese Mitteilung möchte ganz besonders Kinderärzten, aber auch Internisten eine Anregung geben, wo es möglich ist, beim „Ikterus" der Kinder und Jugendlichen systematisch u. a. die Coxsackie-KBR zu berücksichtigen. Leider bekommt der Kliniker meist die Patienten erst so spät, daß eine Virusanzüchtung aussichtslos ist und es deshalb nur in ganz seltenen Fällen gelingen wird, den klassischen Beweis zu führen durch Anzüchtung des Virus, Bestimmung des KBR-Titers gegen diesen Stamm und Erfassung des Anstieges dieses Titers.

Zusammenfassung

Es wird darüber berichtet, daß 7 Kinder in den Monaten August—September 1957 wegen Hepatitis mit Gelbsucht zur stationären Behandlung eingewiesen worden waren und bald darauf klinische Zeichen von Coxsackieinfektion boten. Die Virusanzüchtung war in diesem Krankheitsstadium aussichtslos und gelang auch nicht. Die Coxsackie-KBR waren positiv und zeigten einen Titeranstieg, bei manchen bereits einen kontinuierlichen Titerabfall. Die Paul-Bunnellsche Reaktion wurde jeweils 2mal negativ gefunden. Mehrere klinisch auf Coxsackieinfekt unverdächtige Vergleichsfälle waren in der KBR prompt durchweg negativ.

Als klassische Nachweise und Beweise für Coxsackieinfekte können die klinischen Beobachtungen und die serologischen Werte nicht gelten. Das Zusammentreffen der Befunde ist jedoch bemerkenswert. Es werden die theoretischen Möglichkeiten erwogen.

Literatur

Albach, E.: Z. ges. inn. Med. Jg. 13, H. 6 184 (1958). — Albach, E., u. J. Kirsch: Medizinische **13**, 457 (1955). — Friedberg, Ch. K.: „Erkrankungen des Herzens". Deutsche Übersetzung von E. Gill. Stuttgart: Thieme 1959. — Höring, F. O.: Münch. med. Wschr. **47**, 2136 (1959). — Hosier, D. M., and W. A. Newton: A. M. A. J. Dis. Child. **96**, 251 (1958). — Kalk, H., u. I. Faust: Dtsch. med. Wschr. **78**, 1014 (1953). — Keller, W., u. O. Vivell: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **5**, 1 (1954). — Movitt, E. R., E. H. Lennette and J. F. Mangum: New Engl. J. Med. **258**, 1082 (1958). — Utz, J. P., and A. I. Shelokov: J. Amer. med. Ass. **168/I**, 264 (1958). — Verlinde, J. D., F. Versteeg and H. Beenrokes: Ned. T. Geneesk. **102**, 1445 (1958). — Vivell, O.: Ergebn. Hyg. Bakt. **27**, 512 (1952). — Habil.-Schrift Freiburg 1953. — Windorfer, A.: Dtsch. med. Wschr. **77**, 1012 (1952). — Kinderärztl. Praxis H. 6 (1953). — Dtsch. med. Wschr. **27/28**, 957 995 (1953). In: „Pädiatrie". Lehrbuch für Studierende und Ärzte, herausg. v. H. Opitz u. B. de Rudder. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — Windorfer, A., u. M. Born: Dtsch. med. Wschr. **77**, 21 (1952). — Windorfer, A., u. H. Schricker: Dtsch. med. Wschr. **79**, 205 (1954). — Zintz, R., u. O. Vivell: Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 521 (1959).

Weitere Literatur kann der Verfasser zur Verfügung stellen.

Dr. med. E. Albach, Berlin-Spandau, Jaczostraße 72

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 58—68 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. K. H. Schäfer)

Die Entwicklung des Frühgeborenenschädels als Reifekriterium*

Von

Klaus Knapp

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. Januar 1960)

Die *exakte* Reifebestimmung eines Neugeborenen ist besonders in der Gerichtsmedizin wichtig. Dabei werden die Begriffe Reife und Schwangerschaftsdauer gleichgesetzt. Dies befriedigt nicht immer. Für die klinische Praxis hat man sich bisher mit einer *ungefähren* Reifebestimmung begnügt. Nach den bisherigen Erfahrungen läßt sie sich am besten an Hand des Geburtsgewichtes, der Knochenentwicklung, der äußeren Reifezeichen oder des Kopfumfanges durchführen. Sollen aber die an Neugeborenen oder Frühgeborenen gewonnenen Ergebnisse exakt verglichen und wissenschaftlich verwertet werden, ist auch für die Klinik eine genaue Bestimmung des Entwicklungs- und Reifealters (Schwangerschaftsdauer) notwendig.

Die Korrelation zwischen Schwangerschaftsdauer und *Geburtsgewicht* ist von Guthmann u. Kröhs, Zangemeister und Hosemann untersucht worden. Aus den Meßergebnissen bei 1200 Neugeborenen hat Hosemann Durchschnittsergebnisse gewonnen, die vor allem bei Kindern recht genaue Reifebestimmungen ermöglichen, deren Geburtsgewicht unter 2500 g liegt.

Lenz faßte noch 1953 die Literatur dahingehend zusammen, daß röntgenologische Untersuchungen an den *Knochenkernen* bei Neugeborenen im ganzen enttäuscht haben und weder über die Schwangerschaftsdauer noch über den allgemeinen Reifezustand einen sicheren Aufschluß geben. Immerhin kann die Beachtung der Knochenkernentwicklung zusätzlich zu anderen Reifezeichen von Wert sein. Dies mag für die distale Femurepiphyse (Christie und Mitarbeiter) und die proximale Tibiaepiphyse (Hasselwander) zutreffen. Die durch Flächenmessungen von Calcaneus und Talus gewonnenen Werte erlauben jedoch eine genauere Reifebestimmung (Hartley; v. Harnack u. Oster).

Die sog. *äußeren Reifezeichen* lassen sich nur ungenau in Zahlen ausdrücken. Nach v. Harnack u. Oster können mit Hilfe eines Punktsystems die Haut, das subcutane Fettgewebe, die Lanugobehaarung, die Pupillarmembran (Schmöger), der Ohrmuschelknorpel und die Fingernägel beurteilt werden. Aus der Summe dieser Punkte ergibt sich das Reifealter. Diese Methode hat sich jedoch in der

* Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H. Kleinschmidt zum 75. Geburtstag gewidmet.

Praxis auch bei den Autoren selbst nicht bewährt: Die Beurteilung nach diesem System ist zu sehr subjektiven Schwankungen ausgesetzt.

Die Messungen zur Reifebestimmung am wachsenden Organismus werden zweckmäßigerweise an solchen Körperteilen vorgenommen, die während des zu beurteilenden Zeitraums möglichst schnell wachsen. Während der Fetalperiode erfüllt der Schädel diese Bedingung. Für die Beurteilung der Reife scheint der *Kopfumfang* verläßlicher als die bisher zitierten Kriterien zu sein. Außerdem ist er exakt und leicht meßbar. Nicht so leicht verwertbar sind die Knochenkerne des Schädels, da sie nur als Flächen auf Röntgenbildern exakt darstellbar sind. Hier sind sie allerdings leichter und genauer als am Sektionspräparat abzugrenzen. Henderson u. Sherman fertigten bei 100 Neugeborenen Röntgenaufnahmen des Schädels in verschiedenen Projektionen an. Die angegebenen Meßergebnisse werden jedoch von diesen Autoren nicht mit der Reife der untersuchten Neugeborenen verglichen, da es sich größtenteils um ausgetragene Kinder handelt.

Eigene Untersuchungen

Weil sich mit den bisher bekannten Methoden bei Frühgeborenen keine befriedigenden Resultate erzielen ließen, ist hier versucht worden, an Hand von speziellen Röntgenaufnahmen des Schädels eine exakte Reifebestimmung auszuarbeiten.

Die Interpretation von Knochenkernen, Schädelnähten und Schädelknochen ist beim Frühgeborenen besonders schwierig. Deshalb wurde den vorliegenden Untersuchungen ein genaues Studium der Schädelknochen mit modernen Schichtmethoden vorangeschickt.

Alle Aufnahmen sind an verstorbenen Frühgeborenen und Neugeborenen gemacht worden, um lebenden Neugeborenen diese Strahlenbelastung zu ersparen.

Es wurden 30 *Frühgeborene* mit einem Geburtsgewicht zwischen 450 und 2070 g untersucht. Um einen annähernden Überblick über die Verhältnisse bei ausgetragenen Neugeborenen zu erhalten, sind gleichzeitig 4 reife *Neugeborene* mit untersucht worden.

Bei den 43 untersuchten Kindern wurden unmittelbar *post mortem* folgende Aufnahmen gemacht:

1. Eine Schädelaufnahme mit sagittalem Strahlengang (antero-posterior),
2. eine Schädelaufnahme mit frontalem Strahlengang (Dextr.-sinis.),
3. eine Schädelaufnahme mit axialem Strahlengang.

Die Aufnahmen wurden bei liegendem Kind am Buckytisch gemacht. Die Focusfilmdistanz betrug 1 m. Die Aufnahmedaten mit Drehstromapparat lagen für die Aufnahmen mit sagittalem Strahlengang zwischen 58—60 kV und 16—35 mAs, für die Aufnahmen mit frontalem Strahlengang zwischen 56—60 kV und 16—30 mAs und für die Aufnahmen mit

axialem Strahlengang zwischen 60—64 kV und 20—35 mAs. Mit diesen Werten ließ sich eine kontrastreiche Darstellung der Schädelknochen erreichen (Abb. 2).

Nur in 4 Fällen waren Schädeldeformitäten sichtbar. Nach den Anamnesen und Sektionsberichten haben allerdings öfters Hirnblutungen vorgelegen. Man darf annehmen, daß frische geburtstraumatische Blutungen sich nicht im Übersichtsbild manifestieren. Die in den 4 Fällen sichtbaren Veränderungen sind durch den Geburtsakt selbst hervorgerufen und ändern nichts an der Größe der knöchernen Schädelanteile. Das Übereinanderschieben von Parietalia und Frontale an der Sutura coronaria während der Geburt wird an der Schädelbasis so ausgeglichen, daß einzelne Anteile ihren Winkel zueinander zwar verändern, aber selbst keiner Verformung ausgesetzt sind (MOLOY). Bei den untersuchten Kindern sind keine Krankheiten der Mutter bekannt, die eine Entwicklungsverzögerung hätten bewirken können. Die wahrscheinlichen Todesursachen sind in der Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle. *Hervortretende Symptome und wahrscheinliche Todesursachen der untersuchten 39 Frühgeborenen und 4 ausgetragenen Neugeborenen*

Diagnose	Anzahl der Fälle
Unreife	6
Atelektasen der Lungen	9
Hirnblutungen	14
Aspiration	4
Vitium cordis	2
Hyaline Membranen	3
Bronchopneumonien	2
Ileus	1
Toxikose	1
Unbekannt	1

Wir dürfen wohl annehmen, daß es sich trotz der ausgesprochenen Auswahl der untersuchten Kinder um einen repräsentativen Durchschnitt handelt. Die Schädelknochen sind durch die kurzdauernden Einflüsse um und während der Geburt nicht verändert.

Als vergleichbarer Ausgangswert wurden bei jedem Kind Reifebestimmungen nach den bisher üblichen Methoden gemacht. Aus folgendem „Teilreifealter" wurde das „durchschnittliche Reifealter" als arithmetischer Durchschnitt errechnet: 1. Tragzeit, 2. Reife nach Länge, 3. Reife nach Geburtsgewicht, 4. Reife nach Kopfumfang, 5. Reife nach Skeletentwicklung (Calcaneus, Talus, Femurepiphyse).

Die Tragzeit war in vielen Fällen nicht genau festzustellen. Manchmal war sie offensichtlich falsch angegeben. Die Berechnung der Reife nach Länge, Geburtsgewicht, Kopfumfang und Skeletentwicklung erfolgte nach einer — für den Gebrauch der Universitäts-Kinderklinik Hamburg — von v. HARNACK zusammengestellten Reifetabelle. Nach dem Chauvenetschen Kriterium sind die Werte, die von allen anderen erheblich abwichen, nicht mitberücksichtigt worden.

Eine der *Schichtaufnahmen*[1] ist in Abb. 1 dargestellt. Sie bietet eine mit den bisher bekannten Geräten nicht erreichte Schärfe und läßt viele Einzelheiten erkennen. Die Auswertung von Serienschnitten zeigte, daß nur wenige der auf den Standardprojektionen sichtbaren Punkte und Konturen sich zur Messung eignen. Teils handelt es sich um Überlagerungen, die keiner genauen Knochenbegrenzung entsprechen, teils mißt

[1] Die Schichtuntersuchungen wurden am Polytom (Firma Massiot, Paris) im Universitäts-Strahleninstitut Eppendorf gemacht (Direktor: Prof. Dr. R. PRÉVÔT).

man dabei Entfernungen zwischen Punkten, die von der Bildebene verschieden weit entfernt sind. In beiden Fällen ist aber die Abhängigkeit von Schädelform und -größe sowie von geringen Asymmetrien bei der Aufnahme so stark, daß die Ergebnisse nicht verwertbar sind. Es lassen sich *Strecken* messen, die aber immer als Entfernung zwischen Knochen-

Abb. 1. Diese Schichtaufnahme (axiale Projektion, Schichttiefe 8,5 cm) ist ein Beispiel für die bisher nicht erreichte Schärfe und Detailerkennbarkeit, wie sie mit dem Polytom (Massiot, Paris) möglich ist. Die Unschärfe wird nicht durch Bewegung von Film und Röhre auf einer Geraden erreicht, sondern beide bewegen sich entgegengesetzt auf komplizierten geometrischen Kreisfiguren. Dadurch wird eine bidimensionale Bewegungsunschärfe erzielt. Besonders hervorzuheben ist die Darstellung von Mittel- und Innenohr. Die Aufnahme ist an einem normalgewichtigen Neugeborenen post mortem gemacht

kanten senkrecht gemessen werden sollen. Man kann die *Weite* der Schädelnähte messen, wobei jedoch nur die Breite der Synchondrosis an der Schädelbasis exakte Ergebnisse erlaubt, da die Hirnschädelnähte beim unreifen Frühgeborenen zu unscharf begrenzt sind. Ebenfalls exakte Werte ergeben die Messungen von *Flächen*, wenn sie parallel zur Bildebene liegen.

Diesen Kriterien entsprechend wurden 15 Meßwerte ausgewählt und an den 43 Schädeln untersucht. Die genaue Art der Messung ist aus Abb. 2 zu entnehmen.

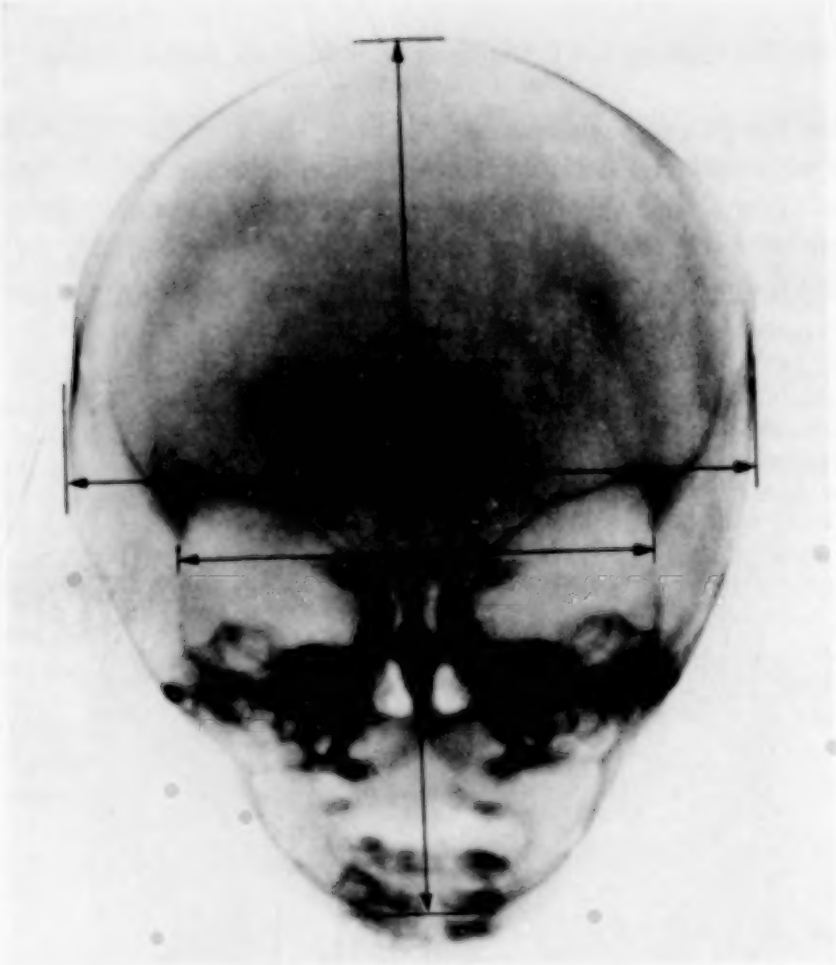


Abb. 2 a

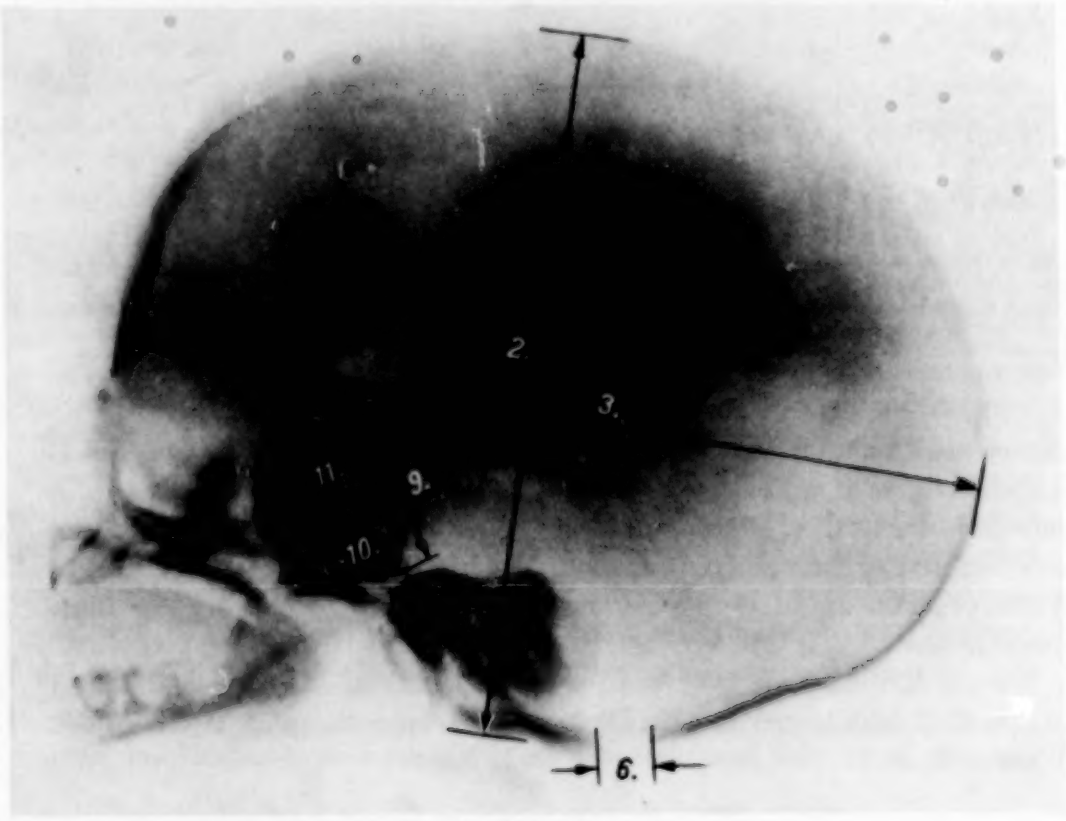


Abb. 2 b

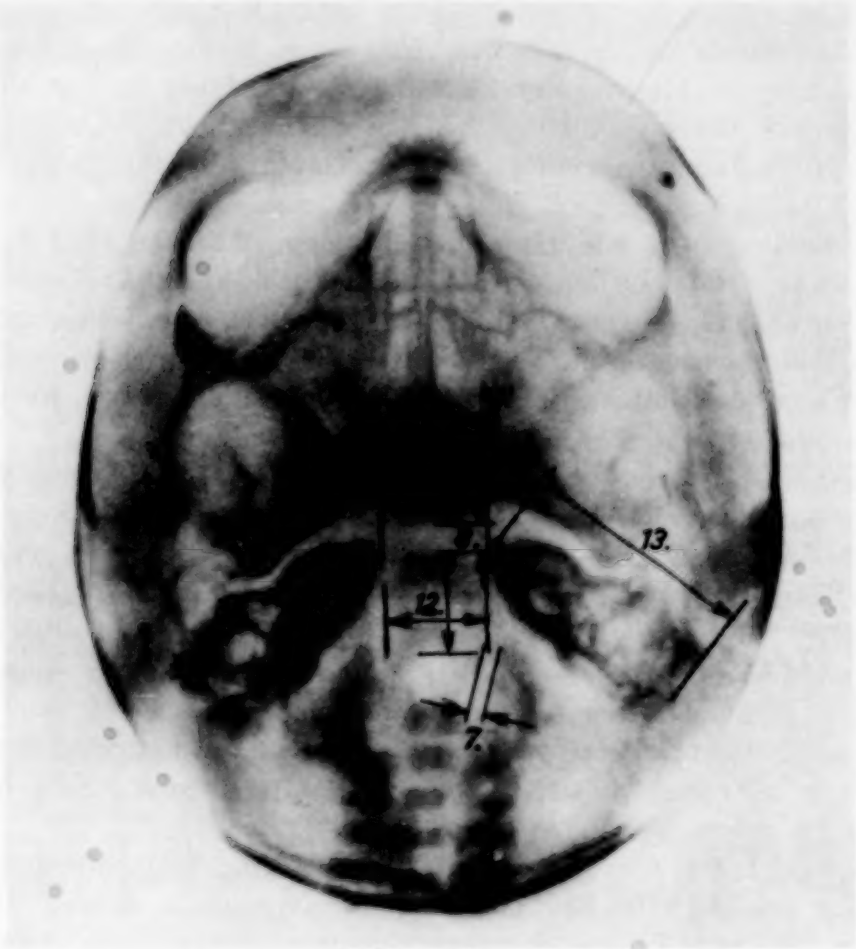


Abb. 2c

Abb. 2a—c. Die im Text besprochenen Werte sind in der hier dargestellten Weise auf den Röntgenbildern des Schädels gewonnen. *1.* Schädelbreite, *2.* Schädelhöhe, *3.* Schädellänge, *4.* Kopfhöhe, *5.* Breite der Orbitae, *6.* Synchrondrosis squamolateralis, *7.* Synchondrosis occipitalis anterior, *8.* Synchondrosis sphenooccipitalis, *9.* Synchondrosis intrasphenoidalis, *10.* Fläche des hinteren Keilbeinanteils, *11.* Fläche des vorderen Keilbeinanteils, *12.* Fläche des Basioccipitale, *13.* Länge der Felsenbeine, *14.* Abstand der Felsenbeinspitzen. Es sind nur solche Strecken verwertet worden, die nicht — oder nur unwesentlich — von der Projektion beeinflußt werden können. (Natürliche Größe)

Ergebnisse

Um die Einzelmessungen übersichtlich darzustellen, wurden deren Werte in Koordinatensysteme eingetragen. Die Abszissen zeigen die als „Durchschnittsreifealter" bezeichneten Werte, die Ordinaten die jeweils gemessenen Strecken oder Flächen. Der zeichnerisch ermittelte Durchschnitt ist als Kurve eingetragen und vermittelt ein ungefähres Bild von der Streuungsbreite der Meßergebnisse. Die an den 4 Neugeborenen gemessenen Werte wurden bei 40 Wochen eingetragen. Abb. 3—6 zeigen einige der Kurven, die in der angegebenen Weise aus den Einzelwerten gewonnen wurden.

Die von HOSEMANN aus 1200 Geburtsberichten zusammengestellten *Geburtsgewichte* sind in Abb. 3 durch die ausgezogene Kurve dargestellt.

Die Punkte stellen die Geburtsgewichte der im Rahmen vorliegender Arbeit untersuchten Kinder dar. Die Streuung ist gering. Die Abhängigkeit des Geburtsgewichts von der Schwangerschaftsdauer ist vor allem bei Kindern groß, deren Geburtsgewicht unter 2500 g liegt. Bei zunehmender Reife ist die Streuung der entsprechenden Geburtsgewichte größer (HOSEMANN).

Die Beobachtung von HOSEMANN jedoch, daß man vom 8. Lunarmonat an einem immer höheren Prozentsatz von „reifen Frühgeborenen" findet, beruht möglicherweise auf einer sehr subjektiven Reifebeurteilung. Auch bei Berücksichtigung von Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang kann die Reifebestimmung Fehlerquellen aufweisen, wie die Untersuchungen von v. HARNACK u. OSTER zeigen.

Schädelbreite, -höhe, -länge: HENDERSON u. SHERMAN geben bei 100 Neugeborenen Durchschnittswerte von 10,2 cm (Breite), 10,18 cm (Höhe) und 12,5 cm (Länge) an, was den hier gefundenen Werten genau entspricht. Der Wachstumsrhythmus ist bei allen 3 Größen übereinstimmend: Der Hirnschädel vergrößert sich gleichmäßig nach allen Seiten, wobei er während der 26.—32. Schwangerschaftswoche am schnellsten, danach immer langsamer an Größe zunimmt.

Die größte Schädelbreite liegt nach SCHÜLLER bitemporal, bei HENDERSON u. SHERMAN biparietal. Die hier untersuchten Frühgeborenen zeigten die größte Breite bitemporal.

Schädelvolumen: Es wurde statt einer exakten Schädelvolumenmessung das von HENDERSON u. SHERMAN angegebene fiktive Volumen (Höhe × Breite × Länge) benutzt, das dem Inhalt eines dem Hirnschädel tangentialen Quaders entspricht. Die Streuung dieser Werte ist verhältnismäßig gering. Um diese Meßwerte mit Zahlen vergleichen zu können, die an größeren Untersuchungsreihen gewonnen wurden, sind in Abb. 4 die Kubikwurzeln der Schädelvolumina eingetragen. Wenn man annimmt, daß der Schädel etwa kugelförmig ist, dann ist $\sqrt[3]{}$ Schädelvolumen die Seitenlänge des diese Kugel umschließenden Würfels, d. h. der Durchmesser dieser Kugel.

In ähnlicher Form läßt sich aus dem Kopfumfang ein Schädeldurchmesser errechnen, indem man ihn durch π teilt. In Abb. 4 sind die von v. HARNACK zusammengestellten Werte für den Kopfumfang in dieser Weise umgerechnet. Die 4 Einzelwerte sind auf die gleiche Art aus den von HOSEMANN angegebenen Messungen (LENZ) errechnet worden. Alle diese Werte entsprechen sich insofern, als die Durchschnittskurven nur wenig voneinander abweichen. Die aus dem Schädelinhalt gewonnenen Durchmesser liegen etwas unter den aus dem Kopfumfang gewonnenen Werten; möglicherweise, weil man bei letzteren die Weichteile mitmißt. Da die Messung genau durchführbar ist, läßt sich, wenn man entsprechende Tabellen aufstellt, mittels der 3 Werte: Schädelhöhe, -breite und

-länge das Reifealter genauer ablesen, als wenn es nach dem Kopfumfang bestimmt wird.

Breite der Orbitae: In Abb. 5 sind die Werte eingetragen, die sich aus der Messung der in Abb. 2 unter 5 eingezeichneten „Breite der Orbitae"

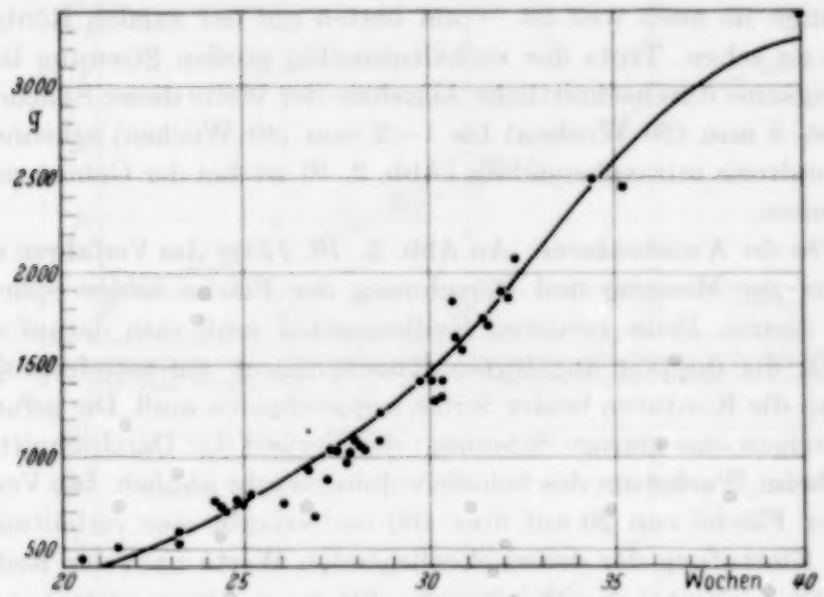


Abb. 3. Die ausgezogene Kurve stellt die Durchschnittswerte der von HOSEMANN aus 1200 Geburtsberichten zusammengestellten Geburtsgewichte dar. Die eigenen Fälle passen sich mit geringen Abweichungen dieser Kurve an. Die Gewichte der 4 ausgetragenen Neugeborenen liegen allerdings etwas höher, weshalb hier nur eines eingetragen ist

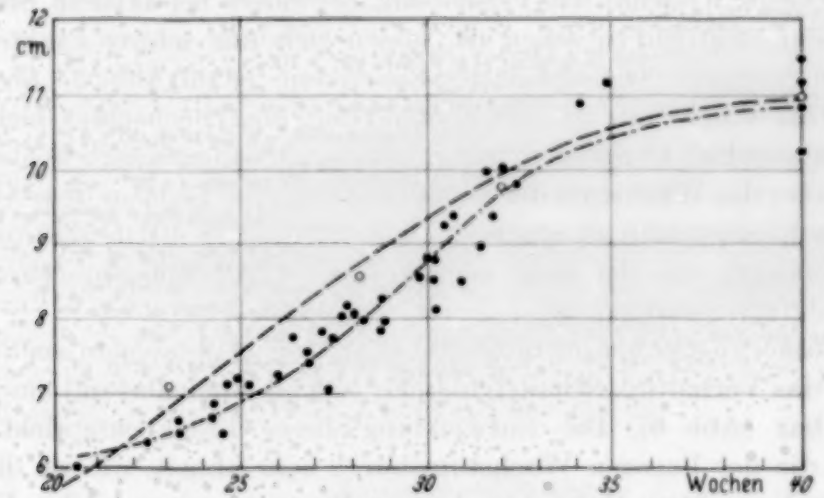


Abb. 4. — — — Nach den von V. HARNACK angegebenen Werten für den Kopfumfang errechnete Durchschnittskurve für den Kopfumfang/π. ○○○ Ebenfalls als Kopfumfang/π errechnete Einzelwerte von HOSEMANN (nach LENZ). ●●● Eigene Werte, als Kubikwurzel aus dem Schädelvolumen errechnet. — · — · — Durchschnittskurve der eigenen Werte

ergeben. Diese Messung bietet 2 Vorteile: Die Streuung der Einzelwerte um die Durchschnittskurve ist sehr gering und diese Strecke läßt sich auch von außen — also ohne irgendeine Röntgenaufnahme — ablesen.

Synchondrosen: Die Synchondrosis squamolateralis ist nicht zur Reifebeurteilung geeignet (Abb. 2, *6*). Auch von der Synchondrosis occipitalis anterior (Abb. 2, *7*) kann man nur ungenau auf das Reifealter schließen. Bei termingerechter Geburt ist diese Synchondrose noch gut zu sehen und fast 1 mm breit. Die Synchondrosis sphenooccipitalis ist — solange sie noch weit ist — am besten auf der axialen Röntgenaufnahme zu sehen. Trotz der verhältnismäßig großen Streuung läßt sich eine langsame durchschnittliche Abnahme der Weite dieser Synchondrose vor fast 5 mm (20 Wochen) bis 1—2 mm (40 Wochen) erkennen. Die Synchondrosis intrasphenoidalis (Abb. 2, *9*) ist bei der Geburt meistens geschlossen.

Fläche der Knochenkerne: An Abb. 2, *10*, *11* ist das Verfahren ersichtlich, das zur Messung und Berechnung der Fläche beider Sphenoidalanteile diente. Beim vorderen Keilbeinanteil muß man darauf achten, daß sich die doppelt angelegten Knochenkerne aufeinanderprojizieren und man die Konturen beider Seiten unterscheiden muß. Die gefundenen Werte zeigen eine geringe Streuung; der Verlauf der Durchschnittskurve ist der beim Wachstum des Schädelvolumens sehr ähnlich. Die Vergrößerung der Fläche von 20 auf über 100 cm^2 erlaubt eine verhältnismäßig genaue Einstufung der dazwischenliegenden Werte nach der Reife.

Die Streuung bei der Messung der Fläche des Basioccipitale ist noch geringer als beim Keilbein. Auf der axialen Röntgenaufnahme wird der Knochenkern fast unverändert projiziert.

Felsenbein: Obwohl das Felsenbein, besonders bei axialem Strahlengang, sehr deutlich zu sehen ist, lassen sich nur schwer exakte Meßstrecken festlegen. Die Länge des Felsenbeins ist in Abb. 2, *13* dargestellt. Das Wachstum ist gleichmäßig und man beobachtet nicht den Wachstumsschub zwischen der 26. und 32. Schwangerschaftswoche. Aufschluß über das Wachstum der Schädelbasis scheint sich aus dem Abstand der Felsenbeinspitzen zu ergeben. Diese Strecke stellt ein Maß dar, das — unabhängig von der mehr oder weniger starken Kippung des Schädels — leicht abzulesen ist.

Von allen zueinander in Beziehung gebrachten Meßwerten am Schädel scheint das Verhältnis Schädelvolumen zu Felsenbeinabstand am besten verwertbar (Abb. 6). Die Entwicklung dieses Index entspricht einer Kurve, die der linearen Wachstumskurve sehr ähnelt, wie sie die hier bisher untersuchten Messungen bieten. Sie weist einen steilen Verlauf zwischen der 26. und 32. Schwangerschaftswoche auf, um von da an, bis zur termingerechten Geburt, abzuflachen.

Der Schädel wächst also während der Schwangerschaft nicht nur mit einer bestimmten Gesetzmäßigkeit, sondern ändert auch das Verhältnis von Hirnschädel (Schädelvolumen) zur Schädelbasis (Felsenbeinabstand) in charakteristischer Weise. Dies geht mit einer solchen Konstanz vor

sich, daß es möglich ist, aus diesem Index das Reifealter mit großer Genauigkeit abzulesen.

Auf Grund vorliegender Untersuchung eignen sich zur Reifebestimmung am besten: Kopfumfang und Schädelvolumen, Breite der Orbitae,

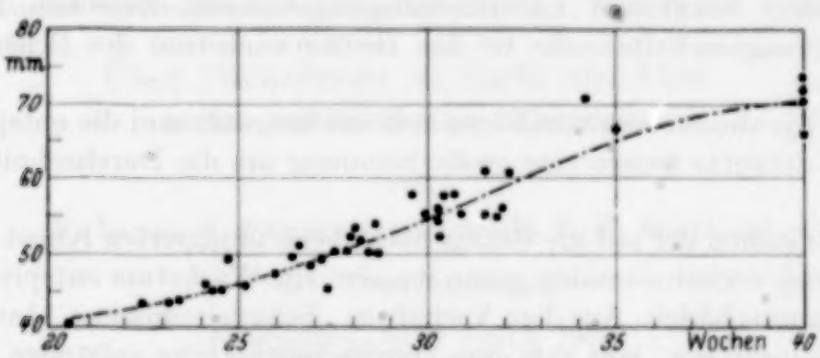


Abb. 5. Die durch Punkte dargestellten Einzelwerte der „Breite der Orbitae" (s. Abb. 2, 5) weichen nur geringfügig von der Durchschnittskurve ab. Ein besonderer Vorteil liegt darin, daß man dieses Maß auch ohne Röntgenaufnahme erhalten kann

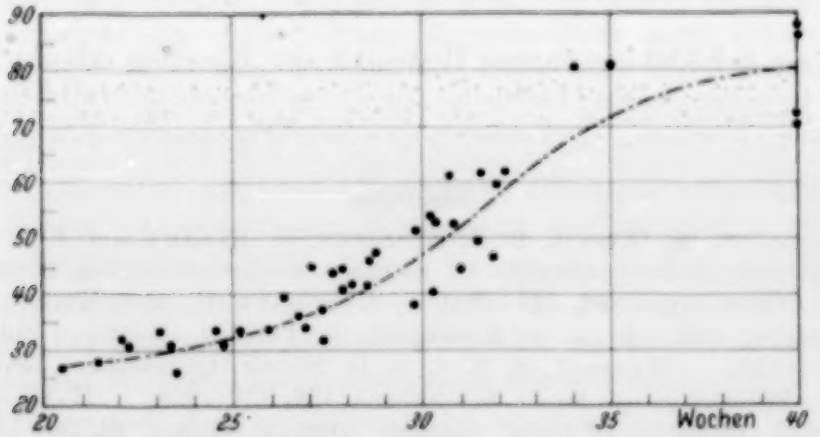


Abb. 6. Schädelkalotte und Schädelbasis wachsen unterschiedlich schnell. Das Verhältnis zwischen beiden Größen zeigt eine Gesetzmäßigkeit, die sich durch eine Kurve darstellen läßt und eine Reifebestimmung zuläßt

Fläche der Keilbeinanteile sowie das Basioccipitale, Länge des Felsenbeins, Abstand der Felsenbeinspitzen sowie das Verhältnis dieses Abstandes zum Schädelvolumen. Aus Schädelvolumen und Kopfumfang läßt sich ein Faktor errechnen, der den Vergleich dieser Werte erlaubt und die Richtigkeit der hier gefundenen bestätigt.

Zusammenfassung

Zur genauen Reifebestimmung bei Frühgeborenen wurden am Röntgenbild des Schädels Messungen durchgeführt, um die röntgenologisch faßbaren Veränderungen während der fetalen Wachstumsperiode zu erfassen. Mit Hilfe von Schichtuntersuchungen wurden geeignete Meßstrecken ermittelt. Es wurden die Schädel von 39 Frühgeborenen und 4 reifen Neugeborenen post mortem untersucht.

Aus der Multiplikation von Schädellänge, -höhe und -breite wird ein Maß für das Volumen gewonnen. Die Kubikwurzel hieraus kann als durchschnittlicher Durchmesser des Schädels bewertet werden. Die aus diesen Werten ermittelten Durchschnittskurven entsprechen in ihrem Verlauf den bisher bekannten Untersuchungsergebnissen. Zwischen 26. und 32. Schwangerschaftswoche ist das Größenwachstum des Schädels am stärksten.

Die Synchondrosen verändern sich nur langsam und die entsprechenden Einzelwerte weisen eine große Streuung um die Durchschnittswerte auf.

Die Flächen der auf die Röntgenbildebene projizierten Knochenkerne lassen sich verhältnismäßig genau messen. Ihr Wachstum entspricht dem des Gesamtschädels. Aus dem Verhältnis „Schädelvolumen: Abstand der Felsenbeinspitzen" läßt sich eine Durchschnittskurve aufstellen, die der normalen Schädelwachstumskurve gleicht. Genauso wie die direkt gemessenen Werte kann auch dieses Verhältnis als Reifeindex benutzt werden.

Das am Schädel gewonnene Reifealter der Knochen erlaubt eine genauere Bestimmung als die bisher an den Extremitäten üblichen Messungen.

Literatur

CHRISTIE, A., M. MARTIN, E. Z. WILLIAMS, G. HUDSON and J. C. LANIER: The estimation of fetal maturity by roentgen studies of osseous development. Amer. J. Obstet. Gynec. **60,** 133 (1950). — GUTHMANN, H., u. S. KRÖHS: Mit welcher Sicherheit läßt sich aus der Kindsgröße die Tragzeit ermitteln? Zbl. Gynäk. **63,** 2636 (1939). — HARNACK, G.-A. v., u. H. OSTER: Quantitative Reifebestimmung von Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. **106,** 324 (1958). — HARTLEY, J. B.: Radiological estimation of foetal maturity. Brit. J. Radiol. **30,** 561 (1957). — HASSELWANDER, A.: Das Bewegungssystem. In: Handb. d. Anat. d. Kindes. München: Bergmann 1927. — HENDERSON, S. G., and L. S. SHERMAN: The skull in the newborn infant. Radiology **46,** 107 (1946). — HOSEMANN, H.: Schwangerschaftsdauer und Neugeborenengewicht. Arch. Gynäk. **176,** 109 (1949). — KNAPP, K.: Röntgenuntersuchungen zur Schädelentwicklung bei Frühgeborenen. Dissertation Hamburg 1959. — LENZ, W.: Wachstum und Proportionen. In: Biologische Daten für den Kinderarzt (Brock). 2. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — MOLOY, H. C.: Studies on head molding during labor. Amer. J. Obstet. Gynec. **44,** 762 (1942). — SCHMÖGER, R.: Die Pupillarmembran als Zeichen der Unreife. Kinderärztl. Prax. **23,** 433 (1955). — ZANGEMEISTER: Zit. bei H. HOSEMANN.

Dr. KLAUS KNAPP, Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 69—76 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Hungerland), der Medizinischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. A. Heymer) und dem Hygiene-Institut der Universität Bonn (damaliger Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Eyer)

Über Pilzbefunde im Stuhl und Urin unter antibiotischer Therapie

Von

K. Lang, G. Oberhoffer und H. P. R. Seeliger

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. Januar 1960)

Obwohl sich die Anwendung antibiotischer Medikamente in der modernen Therapie generell durchgesetzt hat, sind unsere Kenntnisse von den Nebenwirkungen dieser Behandlungsmethode noch unzureichend. Eine bekannte Begleiterscheinung der Gabe antibakteriell wirksamer Stoffe ist die Vermehrung von Pilzen, speziell Sproßpilzen, mit unerwünschten oder gelegentlich sogar gefährlichen Folgen (Ballowitz u. Schäfer; Beck u. Löhlein; Kalkoff; Metzger und Mitarbeiter; Meyer-Rohn u. Lange-Brock; Newcomer und Mitarbeiter; Otten u. Marget; Sternberg und Mitarbeiter; Taschdjian u. Kozinn; Straube, Hahn u. Seeliger und andere Autoren). Die parenterale Darreichung bedeutet keine prinzipielle Sicherung dagegen, da die Konzentration des Antibioticums im Stuhl über dem mittleren Blutspiegel liegen kann (Dimmling). Nach einem Übersichtsreferat von Vanbreuseghem läßt sich das, was bis heute zu diesem Fragenkomplex erarbeitet worden ist, wie folgt zusammenfassen: Im Darm vermehren sich die Sproßpilze, an sich gewöhnliche Saprophyten des Menschen, unter der antibiotischen Therapie durch die Unterdrückung der normalerweise konkurrierenden Darmbakterien. Die klinischen Symptome dieses Zustandes sind zu einem Teil wohl durch die Pilzvermehrung, zum anderen Teil aber pharmakodynamisch bedingt. So ist die Avitaminose nicht nur auf Zerstörung der Darmflora sondern auch auf eine erhöhte Ausscheidung von Vitaminen und auf ihre chemische Blockierung durch Komplexbildung mit dem Antibioticum zurückzuführen. Die Resistenzschwäche des Patienten und die oft gleichzeitige Anwendung von ACTH oder Cortison sowie der Vitaminmangelzustand fördern aber die abundante Vermehrung bei den saprophytischen Pilzen mit dem Endergebnis mehr oder minder ausgesprochener Verpilzung.

Über die praktischen Konsequenzen der Pilzvermehrung auf der äußeren und inneren Oberfläche des Behandelten sowie in seinen Aus-

scheidungen besteht heute noch keine Klarheit. Es schien deshalb gerechtfertigt, unter dem Blickwinkel des Kinderarztes und Internisten folgenden Fragen nachzugehen: 1. In welchem Umfang treten Sproßpilze in Stuhl, Analabstrichen und Urin spontan, also ohne antibakterielle Therapie, bei Kranken auf, 2. welchen Einfluß üben Antibiotica auf das Vorkommen und die Zahl dieser Pilze aus, 3. welche klinischen Symptome stehen damit im Zusammenhang, 4. inwieweit erscheint eine fungistatische Therapie bei mit Antibiotica Behandelten indiziert.

A. Auswahl der Probanden

Die Untersuchungen erstreckten sich auf je eine Gruppe Kinder und Erwachsener im klinischen Milieu. Bei der Auswahl der Patienten wurde nach Möglichkeit darauf geachtet, daß diese längere Zeit vor der ersten Pilzuntersuchung möglichst keinerlei antibiotische Mittel erhalten hatten und eine Vorbeobachtungszeit von einigen Tagen bis zum Beginn der antibiotischen Therapie zur Verfügung blieb, damit die nachfolgenden Kontrollen sich über eine genügend lange Zeitspanne (einige Wochen) erstrecken konnten. Diese Bedingungen waren naturgemäß nur bei einer beschränkten Anzahl von Patienten gegeben, im übrigen nicht immer hinreichend sicher erfüllt, da klinische Gesichtspunkte wie Änderungen der Therapie, aber auch der Tod des Patienten und manche anderen Gründe hinzutraten, so daß nur wenige Fälle für eine wirkliche Auswertung übrig blieben. Unter Verzicht auf die Vorbeobachtungsperiode wurden vor allem in der Erwachsenengruppe auch Patienten in die Untersuchung einbezogen, die bereits seit längerer Zeit unter antibiotischer Behandlung standen.

B. Methodisches

Neben der üblichen klinischen Beobachtung wurden die Probanden auf subjektive oder objektive Erscheinungen fortlaufend kontrolliert, die in der Literatur als mykotisch bedingt beschrieben wurden (Tomaszewski u. a.), wie Blähungen, Völlegefühl, Zungenbrennen, Afterjucken. Auch die Beschaffenheit der Schleimhäute sowie die Stuhlverhältnisse unterlagen fortlaufenden Kontrollen. In mehreren Fällen wurde dann im weiteren Verlauf geprüft, welche Wirkung das pilzhemmende Nystatin als Moronal bzw. als Steclin PM (Nystatin + Tetracyclin) auf die vermehrte Pilzflora ausüben. Bei den mykologischen Untersuchungen wurden Stuhl- und Urinproben sowie Analabstriche auf Vorhandensein von Sproßpilzen geprüft. Dabei wurde das Untersuchungsmaterial innerhalb von 6 Std nach der Entnahme auf Sabouraudagar mit Penicillin, Streptomycin und Chloramphenicol verimpft und 3—5 Tage bei 30 und 37° C bebrütet. Im Stuhl wurde der Pilznachweis auf Gramm frischer Faeces bezogen. Zur Anreicherung wurde zusätzlich Traubenzuckerbouillon benutzt. Von den Urinproben wurde lediglich das Sediment verarbeitet. Bei positivem Befund wurden Subkulturen angelegt und die in Reinkultur gezüchteten Pilze mit den gängigen Methoden identifiziert. Insgesamt wurden etwas mehr als 1000 Einzelproben mykologisch kontrolliert.

C.

I. Kindliche Probanden

(Patienten der Kinderklinik)

Es handelte sich hierbei um 22 Kinder im Alter von 14 Monaten bis zu 11 Jahren mit folgenden klinischen Diagnosen: Nephrotisches Syndrom (5), Leukämie (5), Pneumonie (7), Meningitis purulenta (1), Colitis ulcerosa (1), Osteomyelitis (1),

Polyarthritis rheumatica (1), Encephalitis (1). In der Beobachtungszeit und in 2 Fällen ihr unmittelbar vorangehend, war bei diesen Patienten eine Behandlung mit folgenden Medikamenten eingeleitet worden: Achromycin, Terramycin, Leukomycin, Romicil, Erycin, Selectomycin (Spiramycin) oder Penicillin; mitunter wurden verschiedene dieser Antibiotica nacheinander in unterschiedlicher Reihenfolge gereicht. In 3 Fällen erhielten die Probanden während der weiteren stationären Behandlung auch Sulfonamide. Die Zeitabstände der Probeentnahmen, die gelegentlich durch verschiedene Schwestern beim gleichen Patienten vorgenommen wurden, schwankten zwischen 45 min und 12 Std. Die mitunter mangelnde Übereinstimmung der Pilzbefunde in solchen Proben ließ Mehrfacheinsendungen vom gleichen Kind und am gleichen Tag zweckmäßig erscheinen. Technische Schwierigkeiten bei der Materialentnahme, ernährungsabhängige Schwankungen des Keimgehaltes sowie die unterschiedliche Lebensfähigkeit der Pilze im Untersuchungsgut kommen zur Erklärung des Sachverhalts in Frage. Die Verarbeitung des Materials selbst wurde stets im gleichen Labor von geübten Kräften durchgeführt, so daß methodische Mängel, insbesondere Unterschiede in der Verarbeitungstechnik, nicht als Ursache der beobachteten Inkongruenz angesehen werden können. Die Untersuchungen an einem einzelnen Patienten erstreckten sich im allgemeinen mindestens über einen Zeitraum von 3 Wochen und wurden mehrfach bis auf 3 Monate ausgedehnt. Alles in allem mahnen die schwankenden Resultate zur Vorsicht bei der Bewertung negativer bzw. positiver Einzelresultate.

II. Ergebnisse

Bei der Untersuchung der eingesandten Proben wurden folgende Pilzbefunde erhoben:

Negative Pilzbefunde vor der antibiotischen Behandlung und
am 1. Tag derselben . . . . . bei 85 %
positive Pilzbefunde im gleichen Zeitraum . . . . . bei 15 %
negative Pilzbefunde ab 2. Tag der antibiotischen Therapie
und danach (bis zu 3 Wochen) . . . . . bei 21,5%
positive Befunde im gleichen Zeitraum . . . . . bei 78,5%

In den weitaus meisten Fällen wurde Candida albicans identifiziert; und zwar 20mal häufiger als Geotrichum, die zahlenmäßig am nächsten stehende Pilzart; andere Pilzarten waren, wie nachstehend ersichtlich, noch seltener

C. albicans	in 91,0% der Proben
Geotrichum	in 4,2% der Proben
C. tropicalis	in 3,3% der Proben
C. pseudotropicalis	in 0,5% der Proben
Aspergillus niger	in 1,0% der Proben

Von den positiven Proben betrafen ohne Berücksichtigung der Pilzart

den Stuhl	61,0% der Proben
den Urin	15,5% der Proben
den Analabstrich	23,5% der Proben

Ausschließlich im Urin wurde 4mal ein positiver Befund erhoben, entsprechend anal nur 2mal.

Die Häufigkeit des kombinierten Vorkommens verteilte sich wie folgt:
Gleichzeitiger Pilzbefund in

Stuhl + Urin + Analabstrich	10mal
Stuhl + Urin	14mal
Stuhl + Analabstrich	26mal
Urin + Analabstrich	1mal

Bei kombiniertem Vorkommen stimmten die Pilzarten bis auf wenige Ausnahmen miteinander überein, was vor allem auch dann der Fall war, wenn es sich um andere Pilze als C. albicans handelte.

Wie aus der obigen Aufstellung hervorgeht, war das Auftreten von Pilzen im *Stuhl* der häufigste Befund. In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um C. albicans. In 36 der 48 Proben, in denen andere Pilze als C. albicans festgestellt wurden, handelte es sich um noch unbehandelte Patienten, aber auch um solche, die seit einiger Zeit Penicillin oral erhalten hatten. Die Pilzflora stellte sich ziemlich regelmäßig nach Darreichung eines Breitspektrumantibioticums oder solcher des „Mittelspektrums" um den 4.—5. Tag ein; zuerst nur im Stuhl, auf den sie sich gewöhnlich einige Tage beschränkte, später auch im Analbereich. Das Hinzutreten eines positiven Urinbefundes fand sich meist erst in einer späteren Phase. 4 Patienten, die lediglich Penicillin oral erhielten, zeigten Pilzbefunde im Stuhl vom 12.—19. Behandlungstag an.

Bei den untersuchten Kindern sind subjektive klinische Erscheinungen wie Juckreiz und ähnliches nicht beobachtet worden. Objektive klinische Befunde, die als Manifestation einer Mykose in Betracht gekommen wäre, haben wir ebenfalls nicht gesehen. Albuminurie oder Leukocyturie fanden wir nicht in einem einzigen Falle bei positivem Pilzbefund im Urin. In 6 Fällen wurde nach vorangehender Tetracyclin-Therapie auf Mysteclin oder Moronal übergegangen. Dabei wurden die Pilzbefunde nach 3 bis 5 Tagen negativ, nach kurzfristigen Gaben bis zu einer Woche alsbald nach Absetzen aber wieder positiv. In einem Fall wurde der Stuhlbefund (C. albicans) erst vom 12. Tage der Moronalgabe an negativ. Es waren dann aber auch im weiteren Verlauf keine Pilze mehr nachweisbar, obwohl noch 5 Tage nach Absetzen des Mykostatikums wieder ein Antibioticum gereicht wurde. Nebenerscheinungen wurden bei dieser Medikation nicht gesehen.

D. Erwachsenenprobanden (Patienten der Medizinischen Klinik)

Es wurden 13 Patienten zwischen 30 und 68 Jahren untersucht, die an chronischen Erkrankungen — Krebs, chronische Eiterungen oder Entzündungen — litten, welche den Einsatz antibiotischer Medikamente erforderlich machten. 6 Fälle waren wegen vorzeitigen Absetzens der antibiotischen Therapie aus klinischen Gründen, vorzeitiger Entlassung oder Tod nicht auswertbar. Bei den mit Moronal behandelten Patienten

traten niemals Zeichen einer Unverträglichkeit dieses Mittels auf. Das Verhalten der 7 auswertbaren Patienten kann aus Abb. 1 und der Tabelle abgelesen werden.

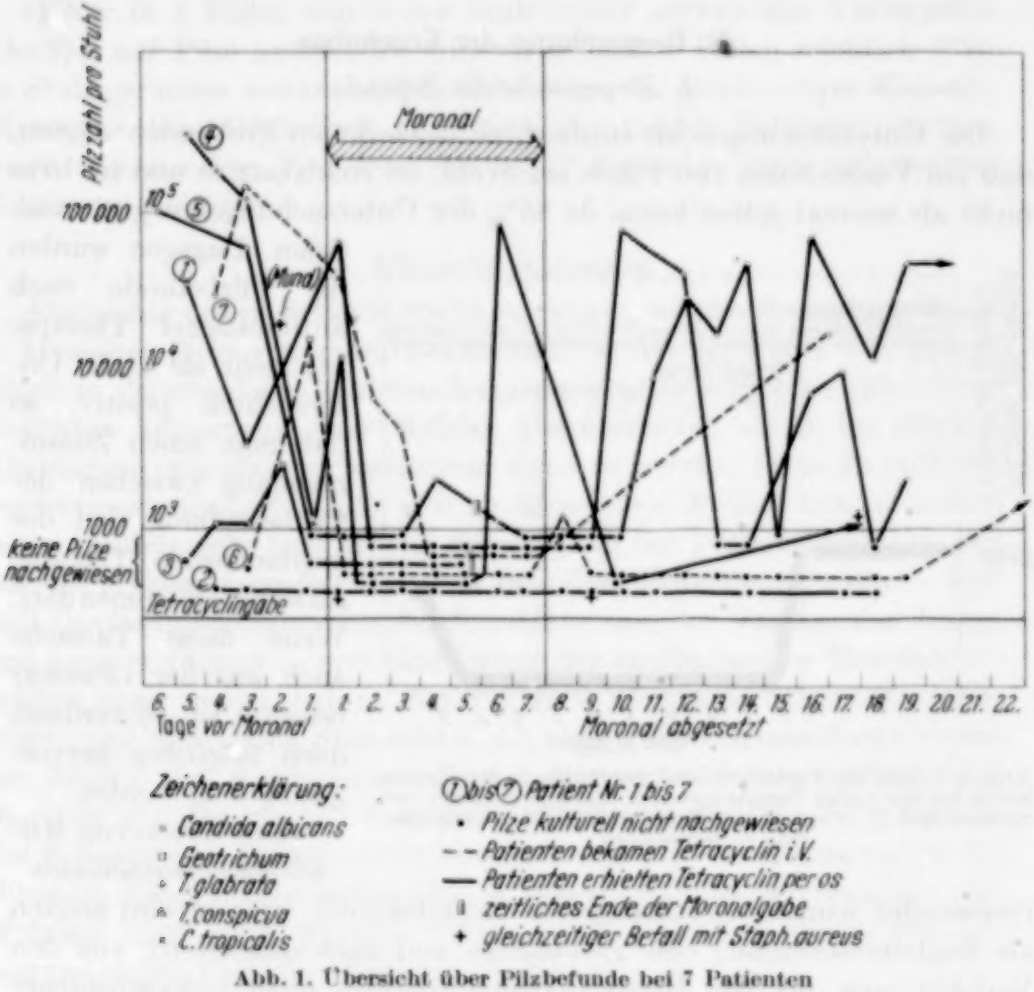


Abb. 1. Übersicht über Pilzbefunde bei 7 Patienten

Tabelle. *Pilzbefunde bei Erwachsenen*

Applikationsart	Zahl der Patienten	Unter Tetracyclin		Unter Tetraycyclin + Nystatin	
		Anzahl der Stuhlproben	Positive Pilzbefunde	Anzahl der Stuhlproben	Pilzfreie Stühle
Oral	5	18	12	26	21
Parenteral	2	5	4	13	10
Gesamtzahl	7	23	16	39	31

In einer weiteren Serie wurden die Urine von 25 Patienten, die Penicillin parenteral erhielten, laufend mykologisch untersucht. Diabetiker waren nicht darunter. 6 Patienten mußten aus äußeren Gründen von der Auswertung ausgenommen werden. Von den restlichen 19 Patienten, die im Durchschnitt 8,8 Tage lang Penicillin in der Dosierung von 1 Mega

erhielten, blieben die Urine in 18 Fällen stets pilzfrei; nur bei einem Patienten fand sich 1mal C. tropicalis; die weiteren Urinproben dieses Patienten waren dann aber wieder pilzfrei.

E. Besprechung der Ergebnisse

1. Experimentelle Befunde

Die Untersuchungen an antibiotisch behandelten Probanden zeigten, daß ein Vorkommen von Pilzen im Stuhl, im Analabstrich und im Urin nicht als normal gelten kann, da 85% der Untersuchungen negativ ausfielen. Dagegen wurden die Pilzbefunde nach antibiotischer Therapie bei mehr als $^3/_4$ der Untersuchten positiv, so daß man einen Zusammenhang zwischen der Pilzbesiedlung und der antibiotischen Therapie als sicher annehmen darf. Wenn diese Tatsache auch aus der Literatur bekannt ist, so verdient doch folgendes hervorgehoben zu werden:

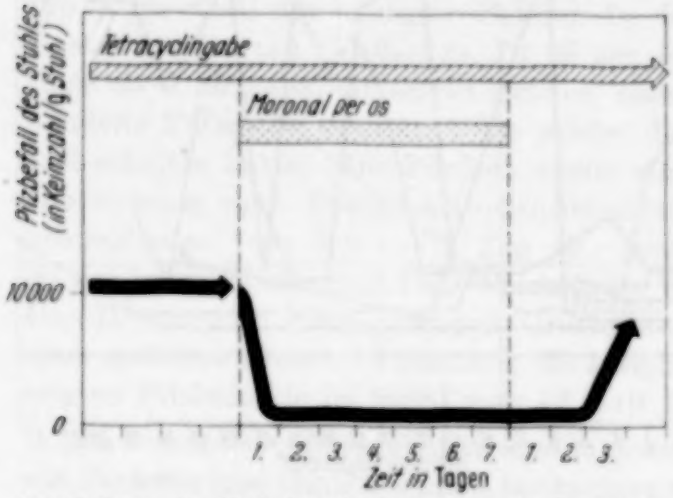


Abb. 2. Typisches Verhalten des Pilzgehaltes in den Faeces Erwachsener unter langdauernden Tetracyclingaben bei kurzzeitiger (7 Tage lang) Moronal-(Nystatin-)Applikation (schematisch)

a) die Gaben von *Mittelspektrumantibiotica* (verwendet wurden Erythromycin, Oleandomycin, Spiramycin) zeigten als Begleiterscheinung eine gleichartige und auch quantitativ von den Verhältnissen bei den Breitspektrumantibiotica nicht unterscheidbare Vermehrung der Pilzflora.

b) Bei oraler Therapie mit *Penicillin* fand sich in 4 Fällen eine Pilzvermehrung im Stuhl. Dieser Befund gilt jedoch nur mit Vorbehalt, da die notwendige Vorbeobachtung fehlte. Im Urin wurden dagegen unter parenteraler Penicillintherapie bei 18 von 19 Probanden trotz täglicher Kontrolle über längere Zeit keine Pilze nachgewiesen. Die Dauer der Penicillinapplikation mit durchschnittlich 8,8 Tagen war hierbei allerdings relativ kurz. Beck u. Löhlein fanden bei 1530 Urinuntersuchungen mit Penicillin behandelter Patienten in 187 Proben Pilze.

c) Durch Gaben von *Moronal* (Nystatin, Mycostatin) (2 Dragés zu 500000 i.E. pro die) oder Verwendung von Tetracyclin + Moronal als Kombinationspräparat ließ sich in der Regel der Pilzbefall unterdrücken. Es sei jedoch erwähnt, daß es auch bei dieser Dosierung in Einzelfällen nicht gelang, die Pilzflora dauernd zurückzudrängen.

d) Schematisch sind die Veränderungen der Pilzflora im Stuhl unter antibiotischer Therapie mit zwischengeschalteten Moronal(Nystatin, Mycostatin)-Gaben in Abb. 2 dargestellt.

e) Nur in 2 Fällen wurde der Stuhl unter *parenteraler Tetracyclin-Therapie* auf Pilze untersucht. Obwohl in beiden Fällen reichlich Pilze im Stuhl gefunden wurden, und bei nachfolgender gleichzeitiger Moronal-(Nystatin)-Gabe Pilzfreiheit des Stuhls der beiden Patienten eintrat, lassen sich aus dem Verhalten von nur 2 Patienten keine allgemeinen Folgerungen ableiten.

II. Klinische Bedeutung

Angesichts dieser Befunde bleibt zu fragen, welche Bedeutung ihnen in klinischer Sicht zukommt. Bekanntlich ist der Nachweis von Sproßpilzen in verschiedenen Untersuchungsmaterialien selbst bei gehäuftem Auftreten keineswegs einer Mykose gleichzusetzen. Auch im eigenen Krankengut war dies zu bestätigen, denn es wurden *keine Krankheitserscheinungen* festgestellt, die sich im Sinne einer Mykose hätten deuten lassen. Andererseits besteht kein Zweifel, daß der Pilzbefall die *Vorstufe* für eine Mykose darstellen *kann*, da manifeste Pilzerkrankungen — speziell Candidainfektionen des Analbereiches und der Vagina, der Lunge und anderer Organe — seit Einführung der antibiotischen Therapie erheblich zugenommen haben (Ballowitz u. Schäfer, Mlczoch, Newcomer und Mitarbeiter, Seeliger u. a.), wenn auch von manchen Autoren der Einfluß der Antibiotica ungern bedeutungsvoll eingeschätzt wird (Kozinn und Mitarbeiter, Plenert). Die übliche Zugabe der Vitamine des B-Komplexes könnten auch bisweilen erst die Voraussetzung für das Wuchern dieser Pilze schaffen (Ata u. Staib, Paine). Das Angehen von Mykosen trotz meist geringer Virulenz der Pilze wird durch das Zusammentreffen mehrerer Faktoren begünstigt:

a) Zum Zeitpunkt der Antibioticaverabreichung befindet sich der Patient meist in einer schlechten Abwehrlage, z. T. bedingt durch bakterielle Infektionen und ihre Folgen.

b) Während dieser verminderten Abwehrbereitschaft wird unter der antibiotischen Therapie das Pilzwachstum vielfach provoziert. Die klinische Erfahrung zeigt, daß es trotz dieser unerwünschten Koinzidenz glücklicherweise nur relativ selten zu manifesten Mykosen kommt, von denen vor allem Diabetiker, Schwangere, Frühgeborene, Tumorpatienten, Leukämiker und allgemein Patienten im Zustande der Kachexie betroffen werden (s. hierzu Kalkoff, Seeliger, Otten u. Marget u. a.). Candidaperitonitis nach präoperativer intestinaler „Sterilisation" beschrieben Andreassen und Mitarbeiter.

Mit den modernen, per os verabreichbaren mykostatischen Medikamenten, wie z. B. Moronal, deren gute Verträglichkeit hinreichend gesichert ist, kann der Pilzbefall im Darminhalt in Schranken gehalten

werden (Cohn u. Longacre; Lampen und Mitarbeiter; Metzger und Mitarbeiter). Damit besteht berechtigte Aussicht, einen Teil der therapeutisch nur schwer beeinflußbaren generalisierten und leider nicht ganz selten tödlichen Soorpilzinfektionen zu verhüten.

Zusammenfassung

Pilzuntersuchungen im Stuhl, im Analabstrich und im Urin (über 1000 Einzelproben bei 47 Patienten) zeigten bei 85% der Probanden *vor* antibiotischer Therapie negative Befunde, unter antibiotischer Behandlung dagegen bei mehr als 75% positive Ergebnisse. Dies gilt nicht nur für die orale Therapie mit Breitspektrumantibiotica, sondern auch für Mittelspektrumantibiotica und bei längerer Darreichung möglicherweise auch für oral gegebenes Penicillin. Bei 2 Patienten wurde unter intravenöser Tetracyclintherapie Vorhandensein von reichlich Pilzen im Stuhl festgestellt. Die zusätzliche Verabreichung von Nystatin (Mycostatin als Moronal oder Steclin) führte in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu negativen Pilzbefunden. Bei *gefährdeten* Patienten — und hierzu sind in diesem Zusammenhang Diabetiker, Schwangere, Frühgeborene, Malignompatienten, Kachektiker und Cortisonbehandelte zu zählen — sollte daher eine gezielte Pilzprophylaxe im Hinblick auf die Schwierigkeiten der späteren Behandlung manifester Mykosen individuell geprüft werden.

Literatur

Andreassen, M., K. R. Eriksen and A. Stenderup: Lancet **1958/II,** 7047. — Ata, S., u. F. Staib: Int. Z. Vitaminforsch. **28,** 157 (1957). — Ballowitz, L., u. H. Schäfer: Mschr. Kinderheilk. **102,** 336 (1954). — Beck, F., u. W. Löhlein: Z. Haut- u. Geschl.-Kr. **13,** 1 (1951). — Cohn, I., and A. B. Longacre: Amer. Surg. **22,** 301 (1956). — Dimmling, Th.: Ärztl. Forsch. **1959,** 246. — Kalkoff, K. W.: Münch. med. Wschr. **100,** 957 (1958). — Kozinn, P. F., C. L. Taschdjian, and H. Wiener: Pediatrics **21,** 421 (1958). — Kozinn, P. J., C. L. Taschdjian, H. Wiener, B. Drajutsky and A. Minsky: Pediat. Clin. N. Amer. **1958,** 803. — Lampen, J. O., E. R. Morgan and A. Slocum: J. Bact. **74,** 297 (1957). — Metzger, W. I., F. Steigmann, Ch. J. Jenkins jr., S. F. Pannukeu and L. Kaminski: Antibiot. Ann. **1956/57,** 208. — Meyer-Rohn, J., u. Th. Lange-Brock: Arch. klin. exp. Derm. **204,** 58 (1957). — Mlczoch, F.: Klin. Wschr. **67,** 537 (1955). — Newcomer, V. D., E. T. Wright and Th. H. Sternberg: Antibiot. Ann. **1954/55,** 686. — Otten, H., u. U. Marget: Münch. med. Wschr. **100,** 348 (1958). — Paine, Th.: Antibiot. et Chemother. (Basel) **8,** 273 (1958). — Plenert, W.: Kinderärztl. Prax. **23,** 483 (1955). — Dtsch. Gesundh.-Wes. **20,** 1374 (1955). — Seeliger, H. P. R.: Dtsch. med. Wschr. **81,** 2041 (1956). — Schering-Mitteilungen **19,** Heft 4 (1958). — Sternberg, Th., J. E. Tarbel, V. D. Newcomer, H. C. Huddleson, R. H. Weir, E. T. Wright and R. O. Egeberg: Medical Encyclopedia Inc. New York 1953. — Straube, W., W. Hahn u. H. P. R. Seeliger: Dtsch. med. Wschr. **80,** 753 (1955). — Taschdjian, C. L., and Ph. J. Kozinn: J. Pediat. **4,** 426 (1957). — Tomaszewski, T.: Brit. med. J. **1957,** 388. — Vanbreuseghem, R.: Les infections mycotiques consécutives à l'antibiothérapie. Huit Colloques de Biologie Clinique. Rapports présentés en 3me Congrès international de Biologie Clinique. Bruxelles 1957.

Dr. K. Lang, Universitäts-Kinderklinik, Bonn, Koblenzer Straße 119

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 77—83 (1960)

Aus der Kölner Universitäts-Kinderklinik
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Der Synergismus von Bakteriengift und Grippevirus*

Experimentelle und klinische Beobachtungen

Von

H. Stickl

(Eingegangen am 30. Januar 1960)

Der schwere Verlauf der Virusgrippe wird seit langem (Borst 1918 u. a.) als Folge bakterieller Komplikationen angesehen. Bekanntlich gehören zu diesen in erster Linie Pneumonien, hämorrhagische Tracheobronchitiden, Phlegmonen und Abscedierungen. So ist Burnet der Ansicht, daß Viruskrankheiten für Kinder nur dann wichtig sind, wenn sekundär-bakterielle Erkrankungen hinzutreten.

Für den Kliniker — und insbesondere den Pädiater — ist immer wieder der foudroyante, oft tödliche Verlauf solcher Kombinationen von Bakterien- und Viruserkrankungen eindrucksvoll. Wir haben immer wieder Gelegenheit, solche tragisch verlaufenden Erkrankungen zu beobachten, und wir fragten uns, wie solche Verläufe zustande kommen.

Zunächst erscheint die Unterscheidung zwischen einem „Infektionssynergismus" und einem „Toxinsynergismus" notwendig zu sein.

Wir verstehen unter *Infektionssynergismus* die gegenseitige Förderung von Virus und Bakterien beim Befall des Organismus.

Der Infektionssynergismus wird bei Virus-Bakterien-Infektionen am häufigsten beobachtet, und zahlreiche klinische Beobachtungen und Tierversuche beschreiben sein Zustandekommen. Zumeist bahnt die vorangehende Virusinfektion der bakteriellen den Weg und ermöglicht ihr Haften (zus. Darst. s. b. Stickl 1960).

Der *Toxinsynergismus* — das Thema der vorliegenden Abhandlung — bedeutet die gegenseitige Verstärkung *toxischer* Wirkungen von Virus und Bakterien *nach* Angehen der Infektion (s. Tabelle 1). Natürlich ist klinisch in den meisten Fällen eine scharfe Unterscheidung nicht möglich, da Übergänge und ähnliche Symptome häufig vorhanden sind. Die tabellarische Zusammenstellung (s. Tabelle 1) kann daher nur summarisch die wichtigsten Symptome und Gesichtspunkte anführen, die den

* Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Rheinisch-Westfälischen Kinderärztevereinigung am 28. November 1959 in Düsseldorf.

Unterschied zwischen Infektions- und Toxinsynergismus deutlich machen sollen.

In neueren Berichten werden immer wieder allgemeine „infektiös-toxische" Erscheinungen bei Grippe und anderen Viruserkrankungen beschrieben, wie cardiovasculäre Störungen, Capillarschädigungen mit Lungenödem, Delirien, Nieren- und Leberschädigungen (Rivers; Bieling; Beswick u. Finlayson; Siegert; Dohnicht; Mumme;

Tabelle 1. *Folgen des Bakterien-Virus-Synergismus*

Infektionssynergismus:	*Toxinsynergismus:*
allgemeine Resistenzsenkung,	Kreislaufschädigung,
Förderung der Keimhaftung,	Myocardfunktionsstörungen und Myocardnekrosen,
Förderung der Keimausbreitung,	toxische, unbeeinflußbare Hyperpyrexie,
Hemmung der humoralen Abwehr,	cerebrale toxische Symptome,
Folge: Pneumonien, Phlegmonen, Abscedierungen, Aktivierung latenter Prozesse (z. B. Tuberkulose) u. a.	toxisches Bindegewebsödem, hämorrhagische Entzündung, Gewebsnekrosen,
	Hämolyse,
	Lähmung der zellulären Abwehr, Fermentschädigungen der Zellen

Cantarutti u. Panizon; Zhdanoff und Mitarbeiter u. a.); in den meisten Beschreibungen der Grippe wird die *Synätiologie von Virus mit Bakterien* bei tödlich und fulminant verlaufenden menschlichen Erkrankungen betont. Eine Abgrenzung toxischer Viruswirkungen zu denen der Bakterien ist dabei kaum möglich.

Auch morphologisch lassen sich die Folgen einer kombinierten Toxinwirkung von Virus und Bakterien schwer trennen. Goodpasture u. Burnet hielten das hämorrhagische Ödem im Frühstadium der Grippe ohne Bakterienbefund für eine Folge der durch das Virus bedingten toxischen Capillarschädigung. Heinlein faßt die immer wieder beobachteten hämorrhagischen Herdpneumonien als wahrscheinlich verursacht durch das Mitwirken von Bakterientoxinen auf, da das Grippevirus für sich allein keine hämorrhagische Entzündung hervorruft. Hyperämie, Hämorrhagie und Ödem der Tunica propria wird von Hers als eine Folge der bakteriellen Superinfektion angesehen; denn die gleichen Veränderungen können auch bei bakteriellen Infektionen ohne Influenza-Virus gesehen werden. Nauck kennzeichnet durch Virus allein hervorgerufene gewebliche Veränderungen vorwiegend *degenerativer*, weniger entzündlicher Art. Werthemann beobachtete bei 56 „Grippe-Todesfällen" — allerdings, ebenso wie bei Winternitz und Mitarbeitern größtenteils mit bakteriellen Superinfektionen — häufig infektiös toxische Bilder am Herzen, an den Gefäßen, an Leber und Nieren. Beswick u. Finlayson beschrieben bei 7 tödlichen Erkrankungen von Influenza-A-Pneumonie ausgedehnte Nierenläsionen im Mark mit interstitiellem hämorrhagischem Ödem, tubulären Läsionen und mit Schwellung und Rötung der Papillen; sie sehen das Virus als wesentliche, doch nicht als alleinige Ursache an; von den 7 berichteten Erkrankungen waren nur 2 ohne nachweisbare bakterielle Komplikationen.

Es ist also bei menschlichen Erkrankungen schwer, klinisch und pathologisch-anatomisch abzugrenzen, wie funktionelle und strukturelle Schädigungen zustande kommen und ob sie toxisch mehr durch Wirkung des Virus oder der Bakterien bedingt sind. Sicher ist, daß die schweren Erkrankungen an Grippe stets bei kombinierten Virus-Bakterien-Infektionen zu beobachten sind, wie auch eigene Beobachtungen bei Kindern bestätigen konnten.

Exaktere *ätiologische Hinweise* auf das Zustandekommen toxischer Krankheitserscheinungen bei Grippe ergeben sich aus *experimentellen Befunden:*

Versuche in vitro konnten zeigen, daß in den angewandten Konzentrationen bakterielles Hämolysin aus Kulturfiltraten von Staphylokokken und Coli-Bakterien allein nur langsam und wenig die roten Blutkörperchen aufzulösen vermag; zusammen mit Virus aber erfolgt rasche und vollständige Hämolyse. Dieser Effekt des Influenza-Virus ließ sich auf seine Fermentaktivität zurückführen und mit Cholera-Neuraminidase kopieren (Stickl 1958). Auch die lokale Entzündungsreizwirkung bakterieller Substanzen (gereinigte LPS und ungereinigte toxische Bakterienstoffe) ließ sich durch Influenza-A-Virus oder durch die seiner Fermentwirkung entsprechenden, gereinigten Choleraneuraminidase um ein vielfaches verstärken (Stickl).

Bei der hämorrhagischen Entzündung bei Grippe, die Heinlein auf Grund morphologischer Kriterien als Folge bakterieller Giftstoffe ansieht, ist ein ähnlicher Vorgang, wie hier geschildert, anzunehmen.

Virusenzym und Bakteriengift wirken offensichtlich über verschiedene Mechanismen synergistisch; sie greifen an verschiedene Receptorstellen der Zelle an (Stickl u. Böcker).

Dabei scheint bei den geschilderten Versuchen das von Henle u. Henle u. a. beschriebene, an das Viruspartikel gebundene Toxin nicht von alleiniger oder spezifischer Bedeutung zu sein, da sich der gleiche Effekt auch durch nach Ada u. French gereinigte Cholera-Neuraminidase (RDE), einem nicht an eine Struktur gebundene und dem Virusferment entsprechenden Lyoenzym, ebenfalls erzeugen ließ. Der das bakterielle Hämolysin verstärkende Effekt des Virus ließ sich durch ein spezifisches, gegen Influenza-Virus gerichtetes Antiserum aufheben.

Es wird also nach Abbau der zellständigen, neuraminsäurehaltigen (Klenk, Faillard u. Lempfried) Receptorsubstanzen für Myxoviren (Influenza, Mumps, NDV) die Zelle gegenüber den verschiedensten Schädigungen — vor allem gegenüber Bakterientoxinen — anfällig, und dies sogar derart, daß bisher kaum toxische Bakteriensubstanzen jetzt zu starker Wirkung gelangen.

Durch Abbau der Receptorsubstanzen durch Virus wird aber nicht nur eine Barrière gegenüber hinzukommenden anderen Schädigungen beseitigt, sondern es werden zusätzlich noch Pyrogene und sekundäre Entzündungsreizstoffe frei (Stickl u. Böcker; Siegert); diese lösen All-

gemeinreaktionen, wie Fieber, aus und bewirken bei lokaler Applikation hämorrhagisch-entzündliches Ödem. Am Herzen lassen sich im EKG flüchtige, funktionelle Störungen, zumeist als Senkung der ST-Strecke, nachweisen (vgl. Stickl, Fabry u. Kersting).

Die in Versuchen mit Kaninchen experimentell an Herz, Niere und Lunge beobachteten schweren funktionellen und morphologischen Schädigungen sind daher nicht allein auf eine nur die Zelle betreffende Verstärkung bakterieller Toxine durch Wirkung des Virus bzw. seines Enzyms zurückzuführen, sondern es sind komplexe Allgemeinreaktionen in Betracht zu ziehen, wie sie von Selye als Stress oder von Heymann und von Sandritter im protrahierten Kreislaufkollaps als Folge verschiedenster toxischer Wirkungen beschrieben wurden. In Versuchen an Kaninchen ließen sich sehr oft schwere und leichtere morphologisch sich abzeichnende Myokardschädigungen darstellen, wenn den Tieren Influenza-Virus und danach toxische Bakterienstoffe gespritzt wurden. Diesen morphologischen Veränderungen entsprachen schwerste, im EKG sich abzeichnende Myokardfunktionsstörungen (Stickl). Diese Erscheinungen sind weder durch Virus allein, noch — wie in den Versuchen angewandt — durch einmalige Gabe von Bakterientoxinen allein zu erzielen.

Es handelt sich also um einen *echten Virus-Bakterien-Toxinsynergismus.*

Auch die *zelluläre Abwehr* wird durch ein gemeinsames Angreifen von Virus und Bakterienstoffen in einem Ausmaße geschädigt, wie es die einzelnen Komponenten für sich nicht vermögen.

Bakterielle Substanzen (Colihämolysin), sekundäre Entzündungsreizstoffe und gereinigte Lipopolysaccharide (Pyrexal) führten in den angewandten Konzentrationen bei Meerschweinchenleukocyten zu einer Erhöhung des Phagocytose-Index bzw. ließen ihn unbeeinflußt. Kommen aber Influenza-A-Virus (PR 8) und bakterielles Hämolysin gemeinsam zur Wirkung, so resultiert eine Senkung der Phagocytoseaktivität. Gleichzeitig kommt es zu einer weitreichenden Zellatmungshemmung der Phagocyten.

Es lassen sich also experimentell (s. Tabelle 2) zahlreiche Schädigungen an den verschiedensten Organen durch ein *gemeinsames Einwirken von Bakterienstoffen und von Virus* erzielen, wie sie auch beim Menschen vorzufinden sind. Weder Virus noch Bakterienstoffe vermögen für sich allein diese Veränderungen im Tierversuch zu erzeugen. Dabei handelt es sich *nicht* um Folgen der örtlichen Keim- oder Virusvermehrung, sondern um echte *toxische Wirkungen*. Diese synergistischen Toxinwirkungen von Virus und Bakterien setzen prompt und ohne Latenzzeit ein und treten schon bei geringen Virus- und Bakteriengiftmengen auf.

Wie schon anfangs erwähnt, hatten wir in den letzten Monaten mehrfach Gelegenheit, Krankheitserscheinungen toxischer Natur bei Kindern zu beobachten, die sich auf den geschilderten Toxinsynergismus zurückführen lassen; sie traten dabei keineswegs nur bei Grippe auf, sondern auch bei Varicellen und bei Masern. Gemessen aber an unserem Kranken-

Tabelle 2. *Schädigungen von Organen und Geweben im Tierversuch durch einmalige experimentelle Verabreichung von Influenza-A-Virus und Bakteriengift*

Virus	+	Bakterien
Haut: Entzündungsreaktion: + bis ++.	Hämorrhagisches Ödem bis Nekrosen: ++++.	Entzündungsreaktion mit reversiblem Hautödem.
Blut: Virusagglutination, Panagglutination; reversible Funktionsstörung. Pyrogene.	Hämolyse; irreversible Funktionsschädigung (Phagocytose, Fermentschädigung).	Zellirritation bis Zellschädigung: (+) bis ++; Freiwerden von Pyrogenen, Phagocytosesteigerung.
Herzmuskel: flüchtige, reversible Myokardfunktionsstörung (EKG)	Schwerste Myokardfunktionsstörungen; hyaline Fasernekrosen; Nekroseherde im Myokard.	Pyrogene, vorübergehende Alteration der Herzfunktion.
Nieren: Keine sichtbaren Schädigungen.	Interstitielles hämorrhagisches Ödem.	Keine sichtbaren Schädigungen.

gut — insbesondere bei Kleinkindern —, bei denen Virus- und Bakterieninfektionen oft gleichzeitig vorkommen, sind nur wenige Erkrankungen ungünstig verlaufen.

Wenn ein derart wirksamer Toxinsynergismus bei Virus- und Bakterienerkrankungen auch beim Menschen wirksam sein soll, wie sich dies in Tierversuchen zeigen läßt, wäre zu erwarten, daß ein größerer Teil der kombinierten Virus-Bakterien-Infektionen des Menschen tödlich oder mit bleibenden Schädigungen ausgeht.

Wie ist zu erklären, daß nur wenige der kombinierten Infektionen foudroyant und tödlich verlaufen?

Als erster Grund ist zu nennen, daß der *Mensch* mit seiner konstitutionellen und augenblicklichen Disposition erkrankt und diese Verlauf und Schwere der Erkrankung mitbestimmt.

Schwer zu erfassen sind die zahlreichen hier zu berücksichtigenden Faktoren; sie sind jedoch unerläßlich zur Beurteilung des Krankheitsbildes und der Krankheitsanfälligkeit. Besonders beim kranken Kind sind Alter und soziales Milieu von Wichtigkeit. So kommt es, daß bei gleicher äußerer Konstellation — z. B. kombinierte Virus-Bakterien-Infektion — Krankheitserscheinungen verschiedener Schwere zu beobachten sind.

Sodann aber — und hier geben experimentelle Untersuchungen wieder Auskunft — tritt der beschriebene Toxinsynergismus nur dann ein, wenn die *Virusinfektion vorausgeht* und die bakterielle Infektion nachfolgt.

Durch Verabreichung gereinigter und ungereinigter Bakterienstoffe (R. Meier u. Kradolfer; Stickl) lassen sich Versuchstiere sogar bis zu einem gewissen Grade gegen eine nachfolgende Infektion mit Virus schützen. Schwere toxische Schädigungen, wie zuvor beschrieben, wurden hier nicht beobachtet. Die Antivirus-wirkung bakterieller Polysaccharide erweist sich dabei abhängig vom Behandlungstermin und von der Behandlungsdosis der Tiere mit Bakteriensubstanzen und ferner von der Infektionsdosis und der infizierenden Virusart (Kradolfer, Wyler u. Meier). Wie dieser Effekt zustande kommt, ist noch nicht endgültig geklärt (vgl. Landy u. Pillemer; Ginsberg, Goebel u. Horsfall; Groupé und Mitarbeiter; Green u. Wolley; Kradolfer u. Wyler; Gledhill; Meier u. Kradolfer; Morgenroth, Biberstein u. Schnitzer u. a.).

Zusammenfassung

Krankheitserscheinungen schwereren Grades, die toxisch bedingt sind, müssen bei Influenza-Virus-Erkrankungen der begleitenden bakteriellen Infektion zur Last gelegt werden — auch dann, wenn diese sich selbst nicht immer in der gewohnten Form (z. B. als Pneumonie oder Phlegmone) darstellen sollte.

Toxische Effekte bei Viruserkrankungen sind auf Grund experimenteller Befunde als *echte bakterielle Komplikationen* aufzufassen.

Diese experimentellen Befunde könnten als Grundlage dazu dienen, die umstrittene prophylaktische antibakterielle Behandlung (vgl. Weinstein) von Viruserkrankungen zumindest in Grippe-Epidemie-Zeiten und in allen den Fällen zu empfehlen, wo wir in Abhängigkeit vom Lebensalter (Säuglinge und Kleinkinder) mit einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen rechnen müssen.

Als weitere praktische Konsequenz des bei Virus- und Bakterieninfektionen auftretenden Toxinsynergismus ergäbe sich, daß eine frühe Schutzimpfung gegen gefährliche bakterielle Toxinbildner (z. B. Diphtherie) zu empfehlen ist.

Für die Unterstützung zur Durchführung der Versuche danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Für technische Assistenz bei Durchführung der Versuche danken wir Fräulein W. Böhmer und Fräulein E. Nagel.

Literatur

Ada, G. L., and E. L. French: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **13,** 82 (1950). — Beswick, I. P., and R. Finlayson: J. clin. Path. **3,** 280 (1959). — Bieling, R.: Klin. Wschr. **26,** 448 (1948). — Borst, M. v.: Münch. med. Wschr. **65,** 1342 (1918). — Burnet, F. M.: Münch. med. Wschr. **97,** 995 (1955). — Cantarutti, F., and F. Panizon: Minerva pediat. (Torino) **7,** 1552 (1955). — Dohnicht, A.: Z. ges. inn. Med. **13,** 909 (1958). — Ginsberg, H. S., W. F. Goebel and F. L. Horsfall:

Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.) **66,** 99 (1947). — Gledhill, W. A.: Nature (Lond.) **183,** 185 (1959). — Goodpasture, E. W., and F. L. Burnet: U. S. nav. med. Bull. **13,** 177 (1919). — Green, R. H., and D. W. Woolley: J. exp. Med. **86,** 55 (1947). — Groupe, V., L. H. Pugh and A. S. Levine: Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.) **80,** 710 (1952). — Heinlein, H.: 65. Tgg. Dtsch. Ges. inn. Med.; Klin. Wschr. **37,** 675 (1959). — Henle, W., and G. Henle: Amer. J. med. Sci. **210,** 362 (1945). — Hers, J. F.: Verh. v. Inst. v. praeventieve geneeskunde, S. 26. Leiden: Stenfort Kroese 1955. — Heymann, G.: Z. Hyg. Infekt.-Kr. **138,** 81 (1953). — Klenk, E., H. Faillard u. H. Lemffried: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **301,** 235 (1955). — Kradolfer, F., u. R. Wyler: Schweiz. Z. Path. **21,** 83 (1958). — Kradolfer, F., R. Wyler u. R. Meier: Experientia (Basel) **13,** 187 (1957). — Landy, M., and L. Pillemer: J. exp. Med. **104,** 383 (1956). — Meier, R., u. F. Kradolfer: Experientia (Basel) **12,** 213 (1956). — Morgenroth, J., H. Biberstein u. R. Schnitzer: Dtsch. med. Wschr. **45,** 337 (1920). — Mumme, C.: 65. Tgg. Dtsch. Ges. inn. Med.; Klin. Wschr. **37,** 675 (1959). — Nauck, G. E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **195,** 222 (1959). — Rivers, Th. M.: Viral and Rickettsial Infections of Man. 2. Ed. Philadelphia-London-Montreal: Lipincott 1952. — Sandritter, W., u. G. Heymann: Frankfurt. Z. Path. **64,** 285 (1953). — Selye, H.: Stress. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Acta, Montreal 1950. — Siegert, R.: Klin. Wschr. **35,** 652 (1957). — Stickl, H.: Z. Kinderheilk. **80,** 519 (1958). — Wissenschaftl. Ausstellung b. Dtsch. Kongreß f. Kinderheilkd., München, Sept. 1959. — Z. Kinderheilk. **84,** 1 (1960). — Ergebn. inn. Med. Kinderheilkd. (im Druck; **15,** 1960). — Stickl, H., u. H. Böcker: Z. Kinderheilk. **81,** 389 (1958). — Stickl, H., C. Fabry u. I. Kersting: Z. Kinderheilk. **82,** 495 (1959). — Weinstein, L. P.: Ann. intern. Med. **43,** 287 (1955). — Werthemann, A.: Praxis (Bern) **47,** 151 (1958). — Winternitz, M. C., I. M. Wason and McNamara: New Haven: Yale Univ. Press 1920. — Zhdanoff, V. M., V. V. Ritova and L. A. Golygina: Acta virol. (Bratislava) **1,** 216 (1958).

Dr. H. Stickl, Universitäts-Kinderklinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 84—88 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. Hungerland) und dem Psychologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. F. Sander)

Erfolgreiche Diätbehandlung bei Phenylketonurie

Von

Konrad Lang und Charlotte Kessler

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 19. Februar 1960)

In Fällen von Phenylketonurie kann anscheinend die intellektuelle Entwicklung normal verlaufen, wenn sehr frühzeitig eine phenylalaninarme Kost gegeben wird. Für eine zuverlässige Aussage hierzu sind unsere Erfahrungen mit dieser diätetischen Behandlung noch zu gering. Sollten sich die Beobachtungen bei den ersten so behandelten Fällen im weiteren bestätigen, so liegt der Schluß nahe, daß das Gehirn beim Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn zum Zeitpunkt der Geburt normal entwickelt ist und erst danach durch den gestörten Stoffwechsel beeinträchtigt wird.

Eine langfristige und hinsichtlich der intellektuellen Entwicklung nach dem 1., bei wenigen schon nach dem 2. Lebensjahr erfolgreiche Durchführung dieser Diät seit dem frühen Säuglingsalter wurde bis heute in 7 Fällen bekannt (Armstrong u. Tyler, Brimblecombe et al., Horner et al., Woolf et al.). Auch Hsia et al. haben die Behandlung bei 2 Kindern im Alter von 6 und 7 Monaten mit gewissem Erfolg eingeleitet. Die noch verhältnismäßig kleine Zahl solcher Diätversuche erklärt sich aus den Schwierigkeiten, geeignete Probanden zu finden, die notwendigen Diätvorschriften durchzuführen und den hohen Kosten dieser Therapie. Zudem ist die Methode nur aussichtsvoll, wenn sie Jahre hindurch gleichmäßig fortgeführt wird. 1957 teilten wir einige eigene Versuche mit und gaben bei dieser Gelegenheit detaillierte methodische Hinweise. Aus dem, was bis dahin bekannt geworden war, konnte man schließen, daß wohl nur sehr junge Kinder, die „möglichst noch im Säuglingsalter stehen sollten", gute Ergebnisse versprachen. Es sind seither noch eine ganze Anzahl von Diätversuchen bei älteren Kindern unternommen worden; wenn auch in einigen Fällen wohl die angegebene Diät unzulänglich war, so muß man den geringen Erfolg im großen und ganzen meist auf das Alter der Patienten zurückführen.

Soweit wir diese Frage heute beurteilen können, scheint schon ein Diätbeginn jenseits des 1. Lebensjahres nur noch begrenzte Aussichten

zu haben. Um geistig normale Kinder zu erzielen, ist der Beginn im ersten Trimenon anscheinend Voraussetzung. Dies schließt nicht aus, daß eine gewisse Besserung und ein günstiger Einfluß der Diät auf andere Symptome des Leidens wie Krämpfe, Dermatitiden, Muskelrigidität, Körpergeruch und anderes mehr auch bei älteren Patienten möglich ist, wie dies von vielen Autoren und uns selbst beobachtet werden konnte.

Wir behandelten ein Kind seit dem Alter von 12 Wochen ohne Unterbrechung mit einer phenylalaninarmen Kost und wollen jetzt, nachdem unser Patient 2 Jahre alt geworden ist, einige klinische Beobachtungen mitteilen.

Eigener Fall

Die Eltern unseres Kindes sind gesund und geistig normal. Weitere Fälle von Phenylketonurie fanden wir in der Verwandtschaft nicht. Der Patient hat 2 Schwestern, die 10 und 8 Jahre älter und beide schwachsinnig sind; sie können keine Hilfsschule besuchen. Bei beiden Mädchen handelt es sich um einen Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn, wie wir bereits vor längerer Zeit festgestellt hatten. Unser Patient wurde als 3. Kind am 5. 11. 1957 nach komplikationsloser Schwangerschaft spontan mit einem Gewicht von 3750 g bei 53 cm Körperlänge geboren. Bis zum Alter von 3 Wochen stillte die Mutter voll, danach ging sie zu Zwiemilchernährung über. Am 17. Lebenstage wurde bei dem Knaben die Föllingsche Probe im Urin positiv. Die Zustimmung zu einer Diäteinleitung erhielten wir erst am 4. 2. 1958; bereits 2 Tage später begannen wir mit der phenylalaninarmen Kost.

Während bei *Diätbeginn im Alter von 3 Monaten* die Körperlänge und das Gewicht normal waren (5480 g, 59,0 cm), war der Kopfumfang des Kindes zu dieser Zeit zu klein (38,4 cm, s. Abb.). Der Blutstatus war normal. Gröbere Verhaltensstörungen oder Krämpfe konnten wir nicht beobachten. Das Elektrencephalogramm war nicht pathologisch verändert. Abgesehen von dem typischen Körpergeruch waren Besonderheiten bei der stationären Untersuchung nicht zu finden.

Nach 3 Wochen klinischer Einstellung wurde die Diät im weiteren unter laufender Kontrolle zu Hause von der Mutter zubereitet; eine positive Föllingsche Probe sahen wir nicht mehr. Wegen der Änderung des Calorien- und Eiweißbedarfs mußte der Kostplan in diesen ersten beiden Lebensjahren 9mal neu aufgestellt werden. Bis auf einen kurzdauernden Schnupfen war der Knabe bisher nicht krank und die motorisch-statische Entwicklung erfolgte normal. Die Dentition setzte rechtzeitig ein, mit 12 Monaten hatte der Knabe 6 Zähne und mit 2 Jahren ein vollständiges Milchgebiß. Er macht jetzt einen frischen und lebhaften Eindruck und seine Bewegungsabläufe zeigen nichts Auffälliges. Sein Gewicht betrug mit 24 Monaten 12,0 kg, die Größe 87,5 cm, beides der Norm entsprechend. Der unangenehme Körpergeruch war schon nach den ersten 3 Wochen der Behandlung nicht mehr zu bemerken und später nie wieder festzustellen. Der Blutstatus war bei allen Kontrollen normal. Die Entwicklung des Kopfumfanges ist in der Abb. dargestellt; wie man sieht, rückt der Umfang im Alter von 9 Monaten in die Variationsbreite von 94% und mit 22 Monaten in die Variationsbreite von 50% der Normalindividuen. Das Elektrencephalogramm war mit 2 Jahren dem Alter entsprechend und ohne pathologischen Befund. Zur Beurteilung des geistigen Entwicklungsstandes wurde der *Zweijährige im Psychologischen Institut der Universität getestet* und wie folgt beurteilt:

„Der 23 Monate alte Knabe zeigt in der psychologischen Untersuchung einen seinem Lebensalter fast entsprechenden Stand seiner seelisch-geistigen Entwicklung (psychodiagnostische Verfahren nach Bühler u. Hetzer).

Er ist rege und aufmerksam in seiner Sinnesreception, behende in seinen Köperbewegungen und schon recht sicher in seiner Körperbeherrschung. Dabei verfügt er über große Lebhaftigkeit im Umgang mit Spielmaterial, das er schon geschickt handhabt. In kleinen Ansätzen läßt sich bereits eine echte Spielfunktion erkennen, die bei ihm durchaus altersgemäß lustbetonten Charakter besitzt.

In seinen sozialen Bezügen ist das Kind vor allem an die Mutter gebunden, vermag aber bereits von ihrem sichernden Hintergrund aus Kontakt mit anderen

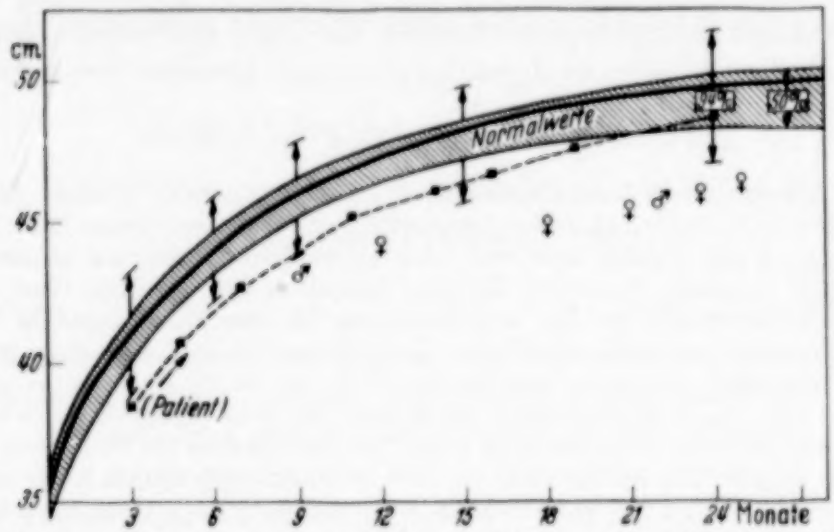


Abb. 1. Die Abb. 1 zeigt, wie der Kopfumfang des Patienten mit 3 Monaten — bei Diätbeginn — außerhalb der Streuung von 94% der Normalindividuen liegt, mit 9 Monaten bereits in diese Streubreite rückt und mit 24 Monaten sicher in der Variationsbreite von 50% der Normalen liegt. Darunter Kopfumfänge phenylketonurischer Kinder von 9—25 Monaten, die stationär oder ambulant erfaßt wurden; diese Kopfumfänge sind alle unter der Norm gelegen (Normalwerte nach den Zahlenangaben in W. E. NELSON: Textbook of Pediatrics, VII. Ausgabe, 1959)

Menschen aufzunehmen. Es reagiert sinnvoll auf Aufforderungen und steht mit seinen Ein-Wort-Sätzen in antwortender, fragender und ausdrückender Verbindung zur Umwelt.

Das praktische und sprachliche Gedächtnis des Knaben braucht noch mehrmalige Übung, ehe es ihm gestellte Aufgaben zu lösen vermag (sich an einen Gegenstand erinnern, Worte nachsprechen und anderes). Hier, wie auch in anderen geistigen Anforderungssituationen (Bilderkennen, Figur einpassen und ähnliches) sind seine Leistungen noch unsicher und vorwiegend zufällig.

Zur Zeit vermag er Aufgaben, die nur wenig über sein Lebensalter hinausreichen, noch nicht zu lösen. Im ganzen steht er jedoch in seiner intellektuellen und psychischen Entwicklung, soweit sich hierüber in diesem frühkindlichen Alter exakte Angaben machen lassen, gerade im Durchschnitt seiner Altersstufe, und sein Entwicklungsquotient beträgt 92%."

Die Diät wird noch fortgesetzt. Das bisherige Behandlungsergebnis zählt wohl zu den besten dieser Art, der Erfolg hätte aber möglicherweise bei Beginn in der 3. Lebenswoche noch überzeugender sein können. Von Interesse erscheinen uns die Kopfmaße des Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten nach Diätbeginn: man hat den Eindruck, daß hier unter dem Einfluß der Diät aufgeholt wird. Die eingezeichneten Kopfmaße unbehandelter Kinder mit Phenylketonurie weisen ausnahmslos eine ge-

wisse Mikrocephalie aus. Aus diesem bis heute nur einmal demonstrierten Vorgang kann jedoch kein Schluß gezogen werden.

Wenn diese Diät auch einen gewissen Kostenaufwand erfordert, so ist der wirtschaftliche Vorteil auf weitere Sicht doch gegeben: Der so aufgezogene Phenylketonuritiker wird sich voraussichtlich selbst ernähren können, während er im anderen Fall ein meist pflegebedürftiger Schwachsinniger wird; Fälle, in denen die Kranken sich den Lebensunterhalt selbst verdienten, sind selten, sogenannte 24 Std-Pflegefälle dagegen häufig unter ihnen anzutreffen.

Die *Frage, wann man eine solche Diät beenden* soll und ob dies überhaupt je zweckmäßig ist, kann heute noch nicht beantwortet werden. Wir konnten aus 155 Literaturangaben ein Absinken des mittleren Intelligenzquotienten der Phenylpyruviker bis zum 10. Lebensjahr erkennen; es folgt von diesem Lebensalter an ein stetiger Anstieg des mittleren I. Q. Dieser scheinbare Anstieg ist nur eine Folge des frühzeitigen Absterbens der tiefstehenden Idioten und Imbecillen. Die Tatsache jedoch, daß der I. Q. nur etwa bis zum Abschluß der Gehirnreifung sinkt, läßt hier einen wesentlichen Zusammenhang vermuten. Auch für Einzelfälle ist ein erhebliches Absinken des I. Q. jenseits dieses Alters nicht bekannt. Man könnte mithin erwägen, die Diätbehandlung etwa im Alter von 9—10 Jahren abzubrechen, oder sie jedenfalls in einer gelockerten Form fortzuführen.

Zusammenfassung

Es wird eine erfolgreiche Diätbehandlung bei einem Knaben mit Phenylketonurie beschrieben. Das Kind wurde seit dem Alter von 3 Monaten so behandelt und war mit 2 Jahren körperlich und geistig normal entwickelt. Während der Kopfumfang im Alter von 3 Monaten deutlich unter der Norm lag, war er mit 2 Jahren als normal zu bezeichnen.

Literatur

Armstrong, M. D., and F. H. Tyler: Studies on Phenylketonuria I. Restricted phenylalanine intake in Phenylketonuria. J. clin. Invest. **34,** 565 (1955). — Brimblecombe, F. S. W., M. E. R. Stoneman and R. Maliphant: Dietary treatment of an infant with phenylketonuria. Lancet **1959/I,** 609. — Berry, K. H., B. S. Sutherland, G. M. Guest and B. Umbarger: Chemical and clinical observations during treatment of children with phenylketonuria. Pediatrics **21,** 929 (1958). — Christen, J.-P.: Étude de deux cas d'idiotie phénylpyruvique traités par un régime pauvre en phénylalanine. Helv. paediat. Acta **14,** 271 (1959). — Grüttner, R., F. Müller u. H. Wallis: Erfolgsbeurteilung der diätetischen Behandlung mit phenylalaninarmem Caseinhydrolysat bei der Oligophrenia phenylpyruvica. Mschr. Kinderheilk. **106,** 41 (1958). — Horner, F. A., and C. W. Streamer: Phenylketonuria treated from earliest infancy. Report of three cases. A. M. A. J. Dis. Child. **97,** 345 (1959). — Horner, F. A., C. W. Streamer, D. E. Clader, L. L. Hassell, E. L. Binkley jr. and K. W. Dumars jr.: Effect of phenylalanine-restricted diet in phenylketonuria II. Amer. J. Dis. Child. **93,** 615 (1957). —

Hsia, D. Y.-Y., E. Knox and R. S. Paine: A case of Phenylketonuria with borderline intelligence. A. M. A. J. Dis. Child. **94,** 33 (1957). — Hsia, D. Y.-Y., W. E. Knox, K. V. Quinn and R. S. Paine: A one-year controlled study of the effect of low-phenylalanine diet in phenylketonuria. Pediatrics **21,** 178 (1958). — Lang, K., K. Kropf u. Ch. Weber: Zur Behandlung der Phenylpyruvischen Oligophrenie. Z. Kinderheilk. **80,** 311 (1957). — Lotti, F.: Primi risultati sull'impiego di una dieta priva di proteine animali nel trattamento della fenilchetonuria. Clin. pediat. (Bologna) **39,** 917 (1957). — Meyer, H., E. T. Mertz, H. E. Stadler, H. Leland and J. Calndro: Psychometabolic changes in phenylketonuria treated with low-phenylalanine diet. A. M. A. Arch. intern. Med. **101,** 1094 (1958). — Paine, R. S.: The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria (phenylpyruvic aciduria). Pediatrics **20,** 190 (1957). — Wolf, H.: Zur Behandlung des sogenannten Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinns (Oligophrenia phenylpyruvica). Medizinische **1956,** 883. — Woolf, L. I., R. Griffiths, A. Moncrieff, St. Coates and F. Dillistone: The dietary treatment of phenylketonuria. Arch. Dis. Childh. **33,** 31 (1958).

Dr. Konrad Lang, Universitäts-Kinderklinik, Bonn, Koblenzer Straße 119

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 89—117 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. K. H. Schäfer)

Psychopathologische Studien bei endokrin gestörten Kindern und Jugendlichen*

III. Mitteilung

Hypophysärer Zwergwuchs und Pubertas praecox sowie Schlußbetrachtung der mitgeteilten Beobachtungen

Von

Hedwig Wallis

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen 3. März 1960)

Hypophysärer Zwergwuchs

Fast übereinstimmend wird in der Literatur hervorgehoben, daß „der" hypophysäre Zwergwuchs im allgemeinen nicht von gröberen geistigen oder charakterologischen Auffälligkeiten begleitet wird (Bleuler; Ecke; Jores; Kirchhoff u. Schaefer; Prader; Schwartzer; Wilkins)- Andererseits heben sich aus den verschiedenen Beobachtungen doch gemeinsame Wesenszüge heraus, die bei fast allen Kranken wiederzukehren scheinen und von den meisten Autoren als das Resultat einer psychologisch einfühlbaren Entwicklung angesehen werden, welcher die Kranken infolge ihrer körperlichen Mißbeschaffenheit unterliegen. Bleuler spricht von Überempfindsamkeit und Verstimmbarkeit, Neigung zu Mißtrauen und Einzelgängertum. Ecke unterstreicht die verständlichen Insuffizienzgefühle, schildert aber auch die überraschende Zuverlässigkeit der Patienten von welchen einige eine auffällige Unselbständigkeit und Initiativearmut zeigten. Jores spricht von Mißtrauen, Scheu, gelegentlich auch Boshaftigkeit. Kirchhoff u. Schaefer, die wie wir nur Kinder beobachteten, beschreiben ihre Kranken als labil und empfindlich, sehr pflichtbewußt und bei starkem Anlehnungsbedürfnis kontaktscheu. Auch sie weisen auf die starken Insuffizienzgefühle der Kranken hin. Prader sah häufig ein stark entwickeltes Schamgefühl und allgemeine Überempfindlichkeit. Schachter beschrieb bei einer 40jährigen Patientin eine neurotische Persönlichkeitsstruktur, während Schwartzer im Temperament und Stimmungsverhalten keine Abweichungen vom

* Mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Normalen gesehen hat. Dieser Autor betont, daß *Intelligenzdefekte* dann auftreten können, wenn ein *Hydrocephalus* besteht. Aus diesem Grunde scheint es uns richtig zu sein, mit PRADER die *idiopathische sporadische* und *familiäre Form* von der *Tumorform* zu trennen. Darüber hinaus erschien es uns nützlich, auch die Fälle mit klinisch manifester *thyreotroper Insuffizienz* (VON HARNACK u. BIERICH) von den anderen Fällen abzusondern, um ein endokrinologisch weitgehend ausdifferenziertes Krankenmaterial beschreiben zu können. Solange diese Trennung nicht erfolgt ist, wurden in Einzeldarstellungen schwere Intelligenzdefekte und gröbere Charakterabnormitäten häufig dem hypophysären Zwergwuchs zugeschrieben (BACHMANN u. a.).

Unsere Beobachtungen beziehen sich nur auf sog. idiopathische sporadische oder familiäre Fälle mit oder ohne thyreotrope Insuffizienz, während wir solche mit cerebralen Erkrankungen bisher nicht zu beobachten Gelegenheit hatten. Sie sind klinisch und endokrinologisch einwandfrei gesichert und differentialdiagnostisch von anderen Minderwuchsformen abgegrenzt. Einige der hier beschriebenen Fälle sind in anderen Veröffentlichungen aus unserer Klinik (BIERICH, VON HARNACK u. BIERICH) hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik eingehend dargestellt worden.

Wir lassen zunächst die Fallbeschreibungen folgen:

A. Idiopathische sporadische familiäre Form ohne klinisch manifeste thyreotrope Insuffizienz

Fall 1. Der jetzt 15,4 Jahre alte Knabe wird seit seinem 7. Lebensjahr von unserer Klinik betreut. Es handelt sich um einen typischen hypophysären Zwerg mit infantiler Genitalentwicklung und Hypoglykämieneigung, welche die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten stark beeinträchtigt (Abb. 1).

Der Patient ist Nachkömmling unter 3 Knaben, seine Brüder stehen bereits im Berufsleben. Der Vater, schon verhältnismäßig alt, starb in der Nachkriegszeit und ließ seine Familie unversorgt zurück. Durch die politischen Ereignisse persönlich sehr hart betroffen, soll er ein verbitterter, aufbrausender Mann gewesen sein, unter welchem besonders der Patient sehr zu leiden hatte, weil die Mutter beruflich oft wochenlang von der Familie abwesend sein mußte, um die Existenz der Familie zu sichern. Auch nach dem Tode des Vaters mußte die Mutter noch längere Zeit ihrem Beruf nachgehen und den Patienten unter der Obhut seiner Brüder lassen. Seit einigen Jahren erhält sie eine Rente und widmet sich ganz der Pflege des Patienten, den sie etwas sentimental als ihr „Schmerzenskind" bezeichnet.

Der Patient soll frühzeitig erzieherisch problematisch gewesen sein. Er entwickelte sich geistig regelrecht, zeigte aber eine abnorm starke Mutterbindung die er bis heute beibehalten hat. Die Abwesenheit seiner Mutter konnte er kaum ertragen, machte heftige Szenen und verlangte noch als 13jähriger, daß sie ihn wie ein kleines Kind herumtragen sollte, wobei er streng darauf achtete, daß sie ihn in der typischen Stellung hielt, in welcher man einen Säugling trägt. Im Beisein Dritter hingegen behandelte er sie oft schroff und launisch, betonte seine Selbständigkeit und wollte sich nichts sagen lassen. Von jeher soll er dem Umgang mit gleichaltrigen Kindern aus dem Wege gegangen sein, während er sich gern mit

erwachsenen oder halberwachsenen jungen Männern abgab, die seine „drolligen Redensarten" beifällig aufnahmen und ihn als Spielzeug betrachteten. Auch seine Brüder sollen ihn teils begönnern, teils verwöhnen. Sie schwanken angesichts seiner „vernünftigen Redensarten" zwischen der Anerkennung seiner Reife und einer spielerischen Beschäftigung mit ihm. So kam es dazu, daß der Patient bei allen gewichtigen Entscheidungen, welche die Familie betrafen, zwar gehört wurde wie ein Erwachsener, jedoch nie in einer seinem Alter zukommenden Weise angefaßt wurde. Die Mutter schwankt zwischen nachsichtiger Verwöhnung und abrupten Ausbrüchen von Ungeduld, wenn sie erkennt, daß sie von dem Patienten tyrannisiert wird.

Abb. 1. Hypophysärer Zwergwuchs. Fall 1, 10 Jahre alt, mit altersgleichem Vergleichskind

Der Patient besucht die altersentsprechende Volksschulklasse mit eben durchschnittlichem Erfolg. Seine Haltung wird als „nachlässig" bezeichnet. Er hatte längere Zeit eine Klassenlehrerin, die ihn sehr bemitleidete, gleichzeitig aber als „unnormal" abstempelte und mehrfach vorschlug, ihn in ein „Krüppelheim" zu geben, weil er nicht unter gesunde Kinder gehöre. In der Schule soll die Ermüdbarkeit des Patienten immer aufgefallen sein. Zu seinen Mitschülern soll der Patient kaum Kontakt aufgenommen haben. Zum Zeitpunkt unserer ersten psychopathologischen Untersuchung hatte der Patient gerade mehrmals in der Schule kleinere Geldbeträge entwendet.

Die Mutter hebt weiterhin folgende Eigenschaften des Patienten hervor: Eine starke *Verstimmbarkeit*, besonders dann, wenn er von gönnerhaften Erwachsenen bemitleidet oder als „niedlich" bewundert werde, wohingegen er oft selbst durch die Nennung seines Alters Überraschung und Aufsehen hervorzurufen liebe. Ein ausgeprägtes *Besitzgefühl*, welches sich in einer wahren *Sammelwut* äußere und ihn oft dazu treibe, seine Wünsche mit bemerkenswertem *Egoismus* durchzusetzen, daneben aber auch die Neigung, die Mutter mit ersparten und liebevoll ausgesuchten Geschenken zu überraschen. Eine ausgeprägte *Eitelkeit* in seiner Kleidung, von welcher er außerdem so viele Stücke übereinanderziehe, wie möglich, um kräftiger auszusehen (bis zu 7 Pullovern und mehreren Paar Strümpfen, auch im Sommer). Eine *pedantische Ordnungsliebe*, deren Störung ihn heftig verstimme und zu Zornesausbrüchen reize. Seine *Vernunft* und *Verständigkeit*, mit welcher er über alle Lebensfragen zu sprechen liebe, die aber in krassem Gegensatz zu der Unberechenbarkeit stehe, mit welcher er häufig reagiere und schließlich seine *Großmannssucht*, mit welcher er oft zu einem angeberhaften und emporfahrenden Verhalten neige, welche aber sein starkes *Anlehnungsbedürfnis* nur verdecke. Der Patient soll häufig davon träumen, größer zu sein und es der Mutter am nächsten Morgen begeistert und resigniert zugleich erzählen. Er beschäftige sich sehr wenig und ohne Ausdauer. Richtig spielen könne er nicht.

Unsere erste psychopathologische Untersuchung fand statt, als der Patient 12,10 Jahre alt war. Sein Minderwuchs betrug zu dieser Zeit 28,5 cm. Bei einem wohlproportionierten, ansprechenden Äußeren trug er sich in seiner Kleidung sehr gewählt und wirkte neben der ärmlich gekleideten Mutter wie ein kleiner Geck. Sein Auftreten war betont erwachsen, gravitätisch, dabei mißtrauisch und zurückhaltend. Der Patient verhielt sich sehr beobachtend und versuchte, eine ängstlich gefärbte Unsicherheit durch ein wegwerfendes und nonchalantes Gebaren zu vertuschen. Die Exploration war unergiebig, weil der Patient nicht bereit war, anders als mit allgemein gehaltenen und nichtssagenden Redewendungen auf die Fragen des Untersuchers einzugehen.

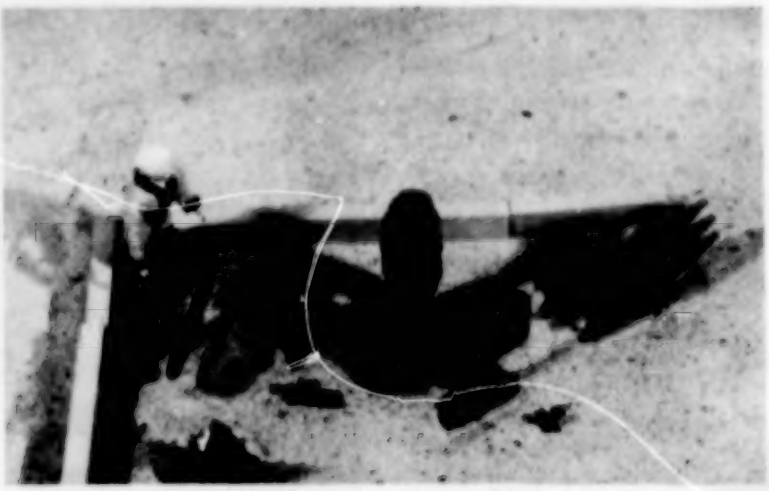


Abb. 2. Scenotest von Fall 1

Beim Intelligenztest nach BINET-NORDEN erreichte der Patient ein *altersentsprechendes Ergebnis* (I. Q. 98). Es wurde deutlich, daß der Patient über eine rasche Auffassungsgabe und über eine gute Kombinationsfähigkeit verfügte, aber durch sein Mißtrauen und durch eine tiefe *Selbstunsicherheit* stark gehemmt wurde. Viele Antworten, die ihm offensichtlich rasch und lebhaft zuflossen, hielt er zurück, überlegte hin und her, um sie dann zaghaft vorzubringen, jedes Wort abwägend und mit zweifelndem Gesichtsausdruck. Gelegentlich zeigte er plötzlich eine kindlich-naive Freude über einen gut gelungenen Einfall, die aber rasch dem Ausdruck selbstkritischer Unsicherheit Platz machte. Beim Behn-Rorschach-Test nahm er keine der Tafeln in die Hand, sondern äugte kritisch von weitem auf die Bilder. Seine Äußerungshemmung dokumentierte sich in Versagern bei 7 Tafeln, er gab nur 3 Antworten, davon eine Do-Antwort, wiederum ein Zeichen seines stark gestörten Selbstwertgefühls.

Auch der Sceno-Test brachte die Kontaktstörung und Selbstunsicherheit des Patienten zum Ausdruck. Nach langem Zaudern stellte er einen Mann auf, sichtlich in eine Ecke gedrängt und von Bäumen und dem Hund nach vorn abgeschirmt. Die gesamte Szene nahm nur einen Bruchteil der Spielfläche ein (s. Abb. 2), ein Kommentar wurde nicht gegeben.

Trotz seiner unsicheren Haltung war die Grundstimmung nicht gedrückt, vielmehr war das *Stimmungsverhalten* situationsgerecht und durchaus aufzulockern, doch war der Patient verstimmbar und empfindlich. Sein mißtrauisches, gravitätisches Gehabe konnte augenblicksweise von dem Patienten völlig abfallen und einer schlagfertigen Humorigkeit weichen, die entwaffnend und überraschend wirkte. Der Patient zügelte aber seinen ausgeprägten Mutterwitz wie aus Angst, sich etwas

zu vergeben. Auch das *Antriebsverhalten* des Patienten wirkte unauffällig, er zeigte Spontaneität und Eigeninitiative, die aber durch eine resignierte Grundeinstellung gebremst wurde, welche jede freizügige Entfaltung hemmte. Gelegentlich gab sich der Patient großspurig und überlegen, ohne diese Haltung längere Zeit durchstehen zu können. Eine augenfällige Ermüdbarkeit fanden wir nicht, wohl aber fehlte es dem Patienten an vitalen Reserven, so daß er Belastungssituationen nicht gewachsen zu sein schien, denen er nach Möglichkeit auswich. Manche Äußerungen des Patienten waren überraschend reif und durchdacht, seine Urteilsbildung schon sehr eigenständig. Trotz seiner reservierten Haltung ließ er ein kindlich wirkendes Anlehnungs- und Kontaktbedürfnis erkennen, so daß der Gesamteindruck äußerst widerspruchsvoll war und infantile Züge mit gereift und früherfahren anmutenden in sich vereinigte.

Der Patient wurde fortgesetzt von unserer Poliklinik überwacht und mit Gonadotropin sowie Methyltestosteron behandelt. Eine deutliche Reifung der Genitalentwicklung trat ein, jedoch konnte das Größenwachstum nur ungenügend gefördert werden, wie nicht anders zu erwarten war. Durch die Hormonbehandlung kam es zu häufigen Erektionen, auch beobachtete die Mutter eine zeitweilige Unruhe und Getriebenheit des Patienten.

Eine zweite psychopathologische Untersuchung führten wir ein Jahr nach der ersten durch. An den Lebensumständen des Patienten hatte sich nichts geändert. Auf den Vorschlag, ihn in eine Sonderschule zu geben, war nach unserem Rat nicht eingegangen worden. Der Patient hatte eine andere Lehrerin bekommen, die ihm viel Verständnis entgegenbrachte und versuchte, ihn durch Verleihung kleiner Ämter und Sonderaufgaben aus der Klassengemeinschaft hervorzuheben. Daraufhin hörten die Diebstähle des Patienten sofort auf. Hingegen erreichte die Lehrerin nicht, daß der Patient seine passive Haltung in der Schule aufgab. Er gab sich mit dem Anschein einer Sonderstellung zufrieden und zeigte nach anfänglicher Begeisterung wenig Neigung, die übertragenen Pflichten auszufüllen. Da weder die Angehörigen noch wir eindeutig wußten, wieviel man der Leistungsfähigkeit des Patienten zumuten konnte, wurde nie mit energischem Druck auf die Erfüllung besonderer Anforderungen hingewirkt. Daß die Leistungsfähigkeit des Patienten begrenzt war, ließen Beobachtungen der Mutter und der Schule aber vermuten. Sie wäre durch eine methodisch-geregelte Lebensführung jedoch sicher zu verbessern gewesen. Diese durchzusetzen, brachte die Mutter des Patienten jedoch nicht fertig.

Das Ergebnis der Intelligenztestung war bei der 2. Untersuchung bei gleicher Methodik wesentlich besser als bei der ersten. Der Patient, jetzt mit der Umgebung vertraut, arbeitete willig mit und zeigte ein lebhaftes Interesse. Der Intelligenzquotient betrug jetzt 112. Dieses Ergebnis entspricht sicher seiner tatsächlichen intellektuellen Begabung, da nunmehr von der früheren Leistungsunsicherheit nichts mehr zu beobachten war. Die Antworten des Patienten kamen vielmehr sicher und bestimmt, waren klar durchdacht und wirkten durch ihre Sicherheit und Entschiedenheit sehr reif und eigenständig. Auch in seinem Äußeren war der Patient gereift: Seine Gesichtszüge waren schärfer geprägt, seine Kleidung, zwar sehr sorgfältig und gepflegt, wirkte nicht mehr so geckenhaft, sein Ausdrucksverhalten natürlicher, ohne die gezwungene Gravität. Im Stil seines Auftretens drückte sich eine größere Sicherheit aus, jedoch war er in seiner Zuwendung recht wählerisch.

Der Patient vermochte jetzt über seinen Kleinwuchs ohne sichtbaren Affekt zu sprechen und gab an, sich mit ihm abgefunden zu haben, wenn er auch hoffte, wenigstens noch etwas zu wachsen. Seiner Mutter gegenüber nahm er jetzt eine überlegene Haltung ein, die jedoch nicht frei von tyrannisierenden Tendenzen war, im ganzen von der früheren kindlichen Abhängigkeit bei noch immer sehr enger Bindung auf andere eine Ebene gehoben schien. Die Haltung des Patienten war in

ungewöhnlichem Maße durchreflektiert, von bewußtem Verzicht getragen und von einer spürbaren Selbstironie getönt, mit welcher er seine Verletzlichkeit überspielte. Die im Jahr vorher noch vordergründigen und insuffizienten Kompensationsmechanismen hatten sich somit unter einer starken rationalen Steuerung zu einer gereift wirkenden Gesamthaltung gefestigt. Damit waren auch die regressiven Verhaltensweisen geschwunden, wie die Mutter des Patienten bestätigte. Diese Entwicklung aber hatte offensichtlich alle Antriebe des Patienten in sich eingesogen, dessen Lebensführung auf eine *Vita minima* eingeengt war, bei sehr lebhafter geistiger Aufgeschlossenheit und einem deutlichen Hang zum Ästhetizismus. Er versenkte sich gern in Tagträumereien, während Berufs- und Lebenspläne nur vage aufgeworfen und resigniert verworfen wurden. Jeder Einsatz wurde mit vorwegnehmender Kritik belastet und als aussichtslos abgetan, geistige Interessen spielerisch verzettelt, so daß das Wissen des Patienten bruchstückhaft und schlagwortartig war, jedoch sehr wirkungsvoll vorgebracht werden konnte. Die Reifung der Geschlechtsorgane war offenbar noch ohne Wirkung auf die Psychosexualität geblieben. Ein Interesse für das andere Geschlecht bestand nicht, die Erektionen wurden als unangenehm und schmerzhaft empfunden, onanistische Manipulationen waren von der Mutter nicht beobachtet worden und wurden auch von dem Patienten abgestritten.

Es bleibt abzuwarten, ob mit der Festigung und zunehmenden Tragfähigkeit dieser mühsam aufgebauten und vorwiegend rational gesteuerten Haltung des Patienten in seiner weiteren Entwicklung ausreichende Aktivitäten freigestellt werden, die ihm eine echte Lebensbewältigung ermöglichen. Manche Ansätze scheinen dafür zu sprechen. Ungünstig und leider schwer kontrollierbar sind die Einflüsse, die aus einem falsch verstandenen Mitleid seiner Umgebung erwachsen und die resignierte, bequeme Haltung des Patienten unterstützen.

Fall 2. 14,3 Jahre. Typischer hypophysärer Zwergwuchs (Längenalter 7 Jahre) mit latenter Nebenniereninsuffizienz, mäßiger Adipositas und infantiler Genitalentwicklung.

Der Patient ist der mittlere von 3 Geschwistern. Der Vater ist Schlosser, die Mutter als Reinemachefrau tätig. Beide Eltern machen einen lebenstüchtigen, warmherzigen Eindruck. Es herrscht absolutes Einverständnis über die Erziehung der Kinder, die instinktsicher mit klaren Vorstellungen erfolgt. Die Eltern sind darauf bedacht, dem Patienten keine Sonderstellung einzuräumen, sie verlangen von ihm, daß er im Haushalt hilft und sich in der Schule bemüht wie seine Geschwister. Von diesen wird er als gleichberechtigt anerkannt, weder gehänselt noch besonders rücksichtsvoll behandelt. Mit dem jüngeren Bruder kommt es oft zu Streitigkeiten, bei welchen sich der Patient aber gut durchzusetzen weiß.

Der Patient soll sich, bis auf seinen Minderwuchs, regelrecht entwickelt haben, ist aber bis heute noch Bettnässer. Nach Ansicht der Eltern war sein Verhalten immer unauffällig. Er sei lebhaft, aber nicht unruhig, vorwiegend heiter, nicht besonders verstimmbar. Über seine Kleinheit könne man mit ihm offen sprechen, er scheine darunter nicht besonders zu leiden. Die Mutter vermutet allerdings, daß er sich über diesen Punkt nicht offen ausspricht und sich mehr damit beschäftigt, als er zugibt. Gutmütige Hänseleien auch über dieses Thema könne er gut vertragen, hingegen nicht, wenn Fremde taktlos auf seinen Minderwuchs hinweisen. Der Kontakt mit Gleichaltrigen soll gut sein, auch könne der Patient sich gut durchsetzen. Er finde auch im außerhäuslichen Freundes- und Bekanntenkreis überall volle Anerkennung. Der Patient habe vielseitige Interessen. Er lese viel, bastele und mache

chemische Versuche. Dabei habe er Ausdauer und eigene Ideen. Mit seinen Besitztümern sei er übertrieben ordentlich und vertrage es nicht, wenn diese Ordnung gestört werde.

Die Mutter hebt das Zärtlichkeitsgefühl des Patienten hervor, der sich von der Mutter wie ein kleines Kind herzen lasse. Er sei nicht schamhaft, kleide sich unbefangen vor allen Familienmitgliedern aus. Hingegen habe er schon Interesse für Mädchen und sich auf einer Klassenreise mit einer Schulkameradin angefreundet. Die Mutter glaubt, daß sich dieses Mädchen aus mehr mütterlichen Gefühlen heraus für den Patienten interessiert. Der Patient achtet sehr darauf, daß seine Kleidung nicht zu kindlich ist und bevorzugt besonders derbe, große Schuhe. Der Patient besucht die altersentsprechende Klasse einer Mittelschule und soll ein guter, gewissenhafter Schüler sein, aber kein Streber.

Der Patient selbst war während der Exploration kontaktbereit und aufgeschlossen. Er berichtete in freier und sehr gewandt wirkender Form über seine Lebensverhältnisse, Interessen und Freundschaften, wobei sich die Angaben der Eltern voll bestätigen. Er war sozial tadellos angepaßt und verfügte über mannigfaltige und differenziert abgestufte soziale Kontakte. In seine häusliche Umgebung war der Patient weitgehend konfliktfrei eingebettet. Die unprätentiöse, gewissenhafte und etwas nüchterne Haltung seiner Eltern war auch ihm eigen, er fügte sich wie selbstverständlich den schulischen und häuslichen Anforderungen, ohne einen ausgeprägten Ehrgeiz zu entwickeln. Er machte einen durchaus durchsetzungsfähigen Eindruck und war in seinem Stimmungsverhalten ausgeglichen, von trockener Humorigkeit. Seine Äußerungen waren stets gut durchdacht und überlegt, sehr bestimmt und sicher, etwas nüchtern und ganz am Konkreten orientiert. Es bestand eine nur sehr geringe Reflektionsneigung. Der Stil seiner Erlebnisverarbeitung und Interessenzuwendungen war absolut seinem Alter und seinem Geschlecht entsprechend. Bei durchaus differenzierter gemütlicher Struktur wirkte der Patient ganz unsensitiv. Dieser Eindruck änderte sich etwas, als das Gespräch das Thema seiner körperlichen Beschaffenheit berührte. Der Patient ließ nunmehr eine vorsichtige Reserve erkennen, versuchte den Fragen des Untersuchers auszuweichen oder sie mit allgemeingehaltenen Redewendungen abzutun. Ein Versuch, sich ganz unbekümmert zu zeigen, wirkte nicht echt und wurde auch nicht durchgehalten, vielmehr war der Patient deutlich tief angerührt und sehr unsicher. Die zum Ausdruck gebrachte Hoffnung, noch zu wachsen, war von starken Zweifeln überschattet. Der Patient schien diesen Fragenkomplex im allgemeinen weitgehend auszublenden und ließ sich nur sehr ungern daran erinnern.

Die *intellektuelle Begabung* des Patienten war gut (I. Q. 113). Sein Verhalten bei der Durchführung des Intelligenztestes war unauffällig und geordnet. Bemerkenswert war der Behn-Rorschach-Test. Sein Ergebnis sprach für eine starke *Introversionsneigung* und *Affektverdrängung* bei ausgeprägter rationaler Steuerung. Dies scheint zu zeigen, daß die „unproblematische" Haltung des Patienten nicht mühelos erworben war. Beim „Human-Figure-Drawing-Test" stellte der Patient eine männliche Figur mit kräftigem Vollbart, buschigen Haaren und Augenbrauen, hohem Wuchs und langen Extremitäten dar. Hier sind unzweifelhaft unbewußte Wunschvorstellungen eingeflossen.

Bei diesem Patienten hat wohl die stabile familiäre Atmosphäre, in welcher er viel Verständnis für sich findet, dazu beigetragen, daß es ihm gelang, eine weitgehend tragfähige Dauerhaltung aufzubauen, die ihm eine gute soziale Anpassung trotz seiner körperlichen Abnormität ermöglicht. Dafür, daß diese Haltung nicht mühelos erworben wurde, spricht neben dem Ergebnis der charakterologischen Untersuchungen

auch das Persistieren gewisser regressiver Symptome wie der Enuresis und des kindlichen Zärtlichkeitsbedürfnisses des Jungen.

Fall 3. 12,10 Jahre. Klinisch gesicherter hypophysärer Zwergwuchs mit einer Körperlänge von —27,5 cm. Kindlich-weiche Gesichtszüge, leichte Adipositas, infantile Genitalentwicklung (Abb. 3).

Der Patient lebt bei seiner geschiedenen Mutter, zwei bereits erwachsene Brüder sind bei dem Vater. Die bereits 52 Jahre alte Mutter fand nach der Scheidung und dem Zerfall der bis dahin geordneten Häuslichkeit keine Existenzbasis, sie führt ein unstetes Wanderleben, wohnt mit dem Patienten wechselnd bei verschiedenen Verwandten und Bekannten. Sie wanderte mit dem Patienten nach den USA aus, heiratete dort, ließ sich aber nach wenigen Monaten wieder scheiden und wurde Verkäuferin, während der Patient durch Bekannte schlecht und recht betreut wurde. 1956 kehrten der Patient und seine Mutter nach Deutschland zurück, haben aber noch kein eigenes Heim. Die Mutter erörtert für sich verschiedene Berufspläne, doch sind sie unüberlegt und haben keine Realisierungsmöglichkeit. Die finanziellen Verhältnisse sind undurchsichtig. Durch den Aufenthalt bei Freunden und Bekannten ist der Patient zu vielfältiger Rücksichtnahme gezwungen und entbehrt weitgehend einer kindgemäßen Umgebung. Er lebt fast ausschließlich in Gesellschaft Erwachsener und stößt auf wechselndes Verständnis für die Eigentümlichkeit seiner durch sein Leiden bedingten Lage. Er besucht eine private Oberschule und soll ein guter Schüler sein.

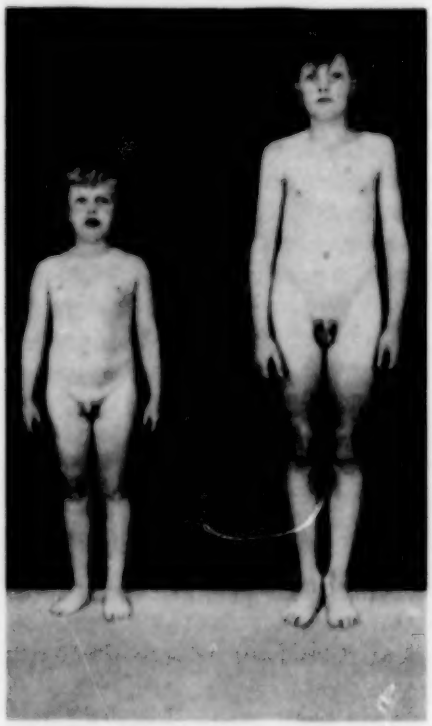


Abb. 3. Hypophysärer Zwergwuchs, Fall 3, 12,10 Jahre alt, mit altersgleichem Vergleichskind

Die Mutter schildert den Patienten als einen sehr vielseitig interessierten und begabten Jungen. Er sei frühzeitig überaus „vernünftig" gewesen, so daß sie alle Lebensschwierigkeiten mit ihm besprechen könne. Er sei sehr rücksichtsvoll und hilfsbereit. Bei anderen Kindern sei er beliebt, gewinne schnell Freunde und sei häufig unter ihnen tonangebend. Er trete schon sehr selbstbewußt auf, könne sich gut durchsetzen und sei sehr selbständig. Auch er sei sehr ordnungsliebend und in Bezug auf seine Spielsachen geradezu pedantisch. Er lese viel und mit Verständnis, sammele Briefmarken. Auf seine Kleidung lege er großen Wert, habe einen sehr eigenständigen Geschmack und bevorzuge „erwachsen" wirkende Kleidung. Patient könne sehr zärtlich sein und sitze noch gern auf dem Schoß der Mutter, doch nur dann, wenn sonst niemand in der Nähe sei. Er lasse die Mutter ungern von sich fort, bleibe abends unter keinen Umständen allein in der Wohnung. Über seine geringe Körpergröße spreche er nicht. Die Mutter nimmt an, daß er sich gut darüber hinwegsetzt, wenn auch nicht ohne innere Kämpfe.

Der Patient selbst fällt durch sein gewandtes, sicheres, außerordentlich höfliches Auftreten auf. Er begrüßt alle Mitarbeiter in der Klinik mit tiefen, formvollendeten Verbeugungen und gewandten Redewendungen, die er etwas atemlos und hastig herausstößt, immer ermahnt von seiner Mutter, die mit stolzem Gesichtsausdruck neben ihm steht, als führe sie eine besondere Attraktion vor. Trotz dieses dressiert

wirkenden Verhaltens spürt man aber sofort eine echte Zuwendungsbereitschaft und ein starkes Kontaktbedürfnis sowie eine tiefe *Selbstunsicherheit*. Bei jeder Manipulation, die mit dem Patienten vorgenommen wird, vergewissert er sich zunächst genau, worum es sich handelt und versucht seine Ängstlichkeit hinter den sachlichen Fragen zu verbergen. Sein Gesichtsausdruck ist stets etwas angespannt wie seine Sprechweise, die hastig, sprudelnd und in der Formulierung oft gewaltsam wirkt. Sein selbstsicheres Auftreten täuscht nur unzureichend über die ständige innere Anspannung hinweg, mit welcher er seine Angstbereitschaft und Selbstunsicherheit zu überspielen trachtet. Der Patient ist äußerst differenziert, weich, warmherzig, beeindruckbar und entwickelt seiner Mutter gegenüber ein starkes Verantwortungsbewußtsein, ganz offensichtlich hat er angesichts ihrer unstabilen Haltung bereits die Führung übernommen. Sein Stimmungsverhalten ist stark von der jeweiligen Situation abhängig, durch seine Verletzlichkeit ist er sehr verstimmbar, neigt aber zu humoriger Munterkeit, wenn er sich entlastet fühlt. In allen seinen Verhaltensweisen zeigt der Patient stark *Absicherungstendenzen*: In der fast zwanghaften Pedanterie beim An- und Auskleiden, ständigen Fragen nach dem Erlaubtsein seiner jeweiligen Handlungen, besonders aber in der Starrheit und Genauigkeit, mit welcher er an Planungen und Ordnungsschemata, besonders auch in der Zeiteinteilung, festhält. Die durch seine unsichere Lebenslage und seine körperliche Beschaffenheit bedingte doppelte Belastung versucht er zu beherrschen, indem er in dem überschaubaren Bereich seiner eigenen Lebensführung auf minutiöse Genauigkeit peinlich hält. Wird eine Situation für ihn unüberschaubar, reagiert er mit starker Angst.

Diese Eigenschaften werden auch bei den Testuntersuchungen deutlich. Bei *guter intellektueller Begabung* (I. Q. 110) war er bei der Durchführung des Binet-Simon-Tests sehr zaghaft und unsicher, aber sehr genau, methodisch, oft etwas umständlich. Stets äußerte er Zweifel an der Richtigkeit seiner Lösungen und glaubte oft dem Versuchsleiter die gegenteiligen Versicherungen nicht. Beim Behn-Rorschach-Test verhielt sich der Patient ganz ähnlich. Seine Deutungen brachte er in fragendem Tonfall vor und wartete auf das Kopfnicken des Versuchsleiters, ehe er fortfuhr. Das Vorherrschen von Helldunkeldeutungen bei deutlicher Farbverdrängung wies auf eine angstgetönte, gehemmte Affektivität hin. Beim Sceno-Test zeigte sich der Patient einfalls- und phantasiereich, wurde aber stark durch die Farbauswahl der Bausteine und die Proportionen des Zusatzmaterials gestört. Sein Sicherungsbedürfnis dokumentierte sich in dem Bau eines völlig abgeschlossenen und gedeckten Hauses, vor welchem ein Hund als „Wächter" stand.

Nach dem Gesagten hat der Patient eine doppelte Belastung durchzustehen, was ihn infolge seiner guten Intelligenz, einer schon sehr bewußt eingesetzten rationalen Steuerung und teils anerzogener, teils erworbener Daseinstechniken nach außen hin gut gelingt. Die müsam aufgebaute und erstaunlich „gekonnte" Haltung des Patienten bricht aber in fremdartigen, stets als bedrohlich empfundenen Situationen leicht zusammen, so daß eine starke Angstbereitschaft resultiert, die oft fast kleinkindhaft wirkt. Ebenso ist trotz einer männlich-beschützerhaften Rollenübernahme die Mutterbindung des Patienten noch ganz kindlich und äußert sich in einem verstärkten Zärtlichkeitsbedürfnis und Angst vor dem Alleinsein. Durch den hohen Grad seiner Differenziertheit ist er sehr verletzlich, gewinnt aber aus ihr auch vielfältige Möglichkeiten einer befriedigenden Lebensbewältigung und Daseinserfüllung, deren Ansätze

sich schon jetzt in Form ausgeprägter Sonderinteressen ästhetischer, technischer und geistiger Natur spürbar sind.

Fall 4. 17,4 Jahre altes Mädchen mit klinisch gesichertem hypophysären Zwergwuchs. Extremer Minderwuchs (—45 cm), Adipositas, infantile Genitalentwicklung, puppenhafte Gesichtszüge.

Die Patientin stammt aus geordneten bürgerlichen Verhältnissen, über welche nichts Bemerkenswertes zu berichten ist. Sie hat einen 4jährigen, ebenfalls zwergwüchsigen Bruder, an dem sie sehr hängt. Die Eltern bringen der Patientin viel Verständnis entgegen, haben sich bereits daran gewöhnt, daß sie schon ihre eigenen Wege verfolgt und lassen ihr viel Bewegungsfreiheit. Ihre Interessen werden von den schlichten Eltern nicht geteilt, aber respektiert. Bis auf ihre Minderwüchsigkeit soll sich die Patientin regelrecht entwickelt haben. Als kleines Mädchen sei sie fröhlich und unbeschwert gewesen, später ernster und zurückhaltender. Sie soll früher viele gleichaltrige Freundinnen gehabt haben, jetzt hat sie sich stärker an eine körperbehinderte Lehrerin angeschlossen, unterhalte aber gute Beziehungen zu ihren Klassenkameradinnen. Die Patientin habe sich frühzeitig daran gewöhnt, daß sie durch ihre Kleinwüchsigkeit von vielen Unternehmungen ihrer Alterskameradinnen ausgeschlossen sei, füge sich ohne viele Worte, aber nicht ohne eine gewisse Resignation darein. Patientin besucht ein Gymnasium und sei eine äußerst pflichteifrige Schülerin. Von jeher war sie förmlich „ordnungswütig". Patientin sei früher ausgesprochen zärtlichkeitsbedürftig gewesen, doch habe in den letzten Jahren ihre Anhänglichkeit einem distanzierten Verhalten Platz gemacht. Für Jungen habe sie kein Interesse. Patientin lese sehr viel und kaufe sich von ihrem Taschengeld ausschließlich Bücher. Sie kleide sich sorgfältig, jedoch ohne betonte Eitelkeit.

Es handelt sich um eine *intellektuell sehr gut begabte* Patientin (I. Q. nach dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest 119), die über eine schnelle Auffassungsgabe, ein gutes Abstraktions- und Kombinationsvermögen verfügt. Ihre Gedankengänge sind geordnet und sehr methodisch, ihr Vorgehen bei der Lösung der Testaufgaben systematisch und genau. Dagegen besteht eine nur geringe produktive Phantasie, die Patientin wirkt ausgesprochen nüchtern, ihre Vorstellungswelt ist ganz vom logisch-formalen her bestimmt. Ihre Interessen liegen vorwiegend im Literarischen. Die Patientin bevorzugt fast ausschließlich Lektüre bester Qualität, die sie mit sicherem Geschmack beurteilt. Stilistische Gesichtspunkte sind dabei wesentlich stärker ausschlaggebend als inhaltliche. Die Patientin ist im Gespräch zuwendungs- und aussprachebereit, wahrt aber stets eine natürlich wirkende Reserve. Während ein lebhaftes Gespräch schnell angeknüpft ist, schließt sie sich affektiv nur langsam auf und gibt über sich selbst nur mit Zurückhaltung Auskunft. Dabei ergibt sich, daß ihr ihre *Außenseiterstellung stets gegenwärtig* ist und das Wissen darum in jede ihrer Überlegungen und Verhaltensweisen einfließt. Sie gibt an, daß es ihr nicht schwerfalle, mit gleichaltrigen Mädchen Kontakt aufzunehmen, daß sie sich aber bewußt zurückhalte, weil sie nichts mehr fürchte als Mitleidsbezeugungen oder Gönnerhaftigkeit, denen sie sich zu leicht aussetzen könne, wenn sie andere zu sehr an sich „herankommen" lasse. Aus diesem Grunde hält die Patientin sich auch bei allen Gelegenheiten fern, die zu solchen Mitleidsbezeugungen ihr gegenüber Anlaß geben könnten: Klassenreisen, Schulfesten, Ausflügen, Sportveranstaltungen. Sie gibt an, daß sie lange Zeit gehofft habe, einmal ebenso groß zu werden wie die anderen Mädchen. Mit der Erkenntnis, daß dies unmöglich sei, sei sie viel ruhiger geworden und habe ihre „Minderwertigkeitskomplexe" überwunden. Sie habe früher oft geträumt, daß sie erwachsen sei und größer als ihre Freundinnen und Bekannten. Nach einem solchen Traum sei sie immer sehr unglücklich gewesen. Derartige Träume seien bei ihr verschwunden. Die Patientin mißbilligt im Gespräch über ihre Familie die Methoden, mit welchen ihr jüngerer und ebenfalls zwergwüchsiger

Bruder erzogen wird. Er werde zu sehr verwöhnt und würde es später schwer haben, sich mit seinem Schicksal abzufinden. Sie führt dabei ihre eigenen Erfahrungen an, wonach auch sie früher von vielen Erwachsenen als besonders „niedlich" mit Nachsicht und Gönnerhaftigkeit behandelt worden sei. Diese begönnernde Haltung habe sie sehr niedergedrückt und sie habe vorübergehend alle Erwachsenen, einschließlich ihrer Eltern, gehaßt und deswegen oft starke Gewissensskrupel empfunden. „Das war aber immer nur kurz und ich wußte, daß ich eigentlich dazu keinen Anlaß hatte". Die Patientin macht einen affektiv sehr fein strukturierten, empfindsamen, gemütvollen Eindruck. Ihr Stimmungsverhalten ist ausgeglichen, eher heiter als ernst. Der hohe Grad ihrer rationalen Gesteuertheit hat nichts Gekünsteltes, er wirkt echt und wird voll durchgehalten. Die Patientin hat sich offensichtlich eine Interessenswelt geschaffen, in der sie leidlich zufrieden lebt und an der sie nur wenige teilnehmen läßt. Dazu gehört *nicht* ihre Familie. Bei vollem Bewußtsein ihrer Abhängigkeit und unter Anerkennung der von ihr bejahten familiären Bindungen führt sie ein geistiges Eigenleben, welches sie eifersüchtig für sich bewahrt und nur wenigen eröffnet. Auch sie grenzt ihre eigene Welt vor Zugriffen von außen durch ein geklügeltes Ordnungssystem ab, dessen Störung sie als Einbruch empfindet, auf den sie mit Heftigkeit reagiert.

Weitere charakterologische Testuntersuchungen bestätigen diesen Eindruck, ohne neues hinzuzufügen. Die gute rationale Steuerungsfähigkeit bei differenzierter Affektivität kommt im Behn-Rorschach-Test klar zum Ausdruck.

Bei dieser Patientin ist der Prozeß der Verarbeitung und Bewältigung der durch die Zwergwüchsigkeit geschaffenen Außenseitersituation besonders gut abzulesen. Die Voraussetzungen dazu sind in der soliden charakterologischen und intellektuellen Substanz der Patientin zu suchen. Die bei den anderen Kranken in Ansätzen sichtbaren Kompensationsmechanismen sind bei ihr vollständig durchgebildet und haben sich als tragfähig genug erwiesen, daß unter bewußter Verzichthaltung eine Lebensform gefunden wurde, die der Patientin die Möglichkeit gibt, ihren Platz innerhalb der Sozietät zu finden und einzugrenzen. Diese Leistung ist ihr durch eine offensichtlich ganz bewußte rationale Auseinandersetzung mit ihrem Schicksal gelungen. Die Stabilität der häuslichen Verhältnisse kommt ihr dabei zur Hilfe. Trotzdem ist der Eindruck, daß hier eine weitgehend eigenständige Leistung vollbracht wurde, vorherrschend.

Fall 5. Es handelt sich um den 4,3 Jahre alten Bruder der eben besprochenen Patientin, bei welchem ebenfalls ein klinisch gesicherter hypophysärer Zwergwuchs besteht. Auch dieser Patient hat sich, bis auf seine Zwergwüchsigkeit, normal entwickelt, lernte rechtzeitig laufen und sprechen und war mit 2 Jahren zuverlässig trocken und sauber. Die Mutter beschreibt ihn als ein „drolliges", munteres Kind. Er sei lebhaft, wißbegierig, schnappe alles auf, sei aber sehr eigenwillig und trotzig. Dieser Patient wird als Nachkömmling offensichtlich sehr verwöhnt, wozu sein puppenhaftes Äußere nicht unwesentlich beiträgt.

Bei diesem Patienten war es nicht möglich, geordnete Testuntersuchungen durchzuführen, da er äußerst eigenwillig aus jeder Situation auszubrechen suchte, die ihm etwas abverlangte, während er nur seine eigenen Wünsche durchzusetzen trachtete. Immerhin war feststellbar, daß eine mindestens altersentsprechende intellektuelle Begabung bestand bei schneller Auffassungsgabe, lebhafter Phantasie und

Einfallsfülle, welche in seinem Spielverhalten zum Ausdruck kamen. Der Patient war offensichtlich sehr verwöhnt und tyrannisierte seine Mutter wie auch seine Schwester erheblich, die seinem Charme und seiner Niedlichkeit nicht widerstehen konnten, obwohl sie ihre verwöhnende Haltung für unrichtig hielten. Die Stimmung des Jungen war durchgehend heiter mit Neigung zu kurzfristigen, explosionsartigen Zornausbrüchen, sobald seinem starken Expansionsdrang Einhalt geboten wurde. In seinem Gesamtverhalten unterschied er sich in keiner Weise von einem lebhaften, intelligenten und verwöhnten Kleinkind gleichen Alters.

B. Idiopathische sporadische Form mit thyreotroper Insuffizienz

Bei den folgenden 5 Fällen handelt es sich um solche, bei welchen durch eine Radiojoduntersuchung eine sekundäre Hypothyreose als Folge einer unzureichenden Stimulierung der Schilddrüse durch einen Mangel an TSH festgestellt worden ist (VON HARNACK u. BIERICH). Klinisch waren die Zeichen der thyreotropen Insuffizienz teilweise sehr diskret (Fall 6 u. 7), teilweise aber auch ausgeprägter in Form deutlicher myxödematöser Zeichen festzustellen. Die Kinder wurden von uns untersucht, noch ehe die besondere Form ihres Zwergwuchses diagnostisch feststand. Um so überraschender war es, daß sich diese Gruppe auch in ihrem psychopathologischen Erscheinungsbild von der ersten deutlich abhob.

Fall 6. 16,0jähriger Junge mit hypophysärem Zwergwuchs (Körpergröße 145 cm) und diskreten Zeichen einer sekundären Hypothyreose (trockene Haut, kurzer Hals, Stammfettsucht). Die zusätzliche Stoffwechselstörung ist durch den Radiotest gesichert (Strahleninstitut der Universität Hamburg, Doz. Dr. HORST).

Der Patient wächst in geordneten Verhältnissen auf. Er ist als Nachkömmling von 4 Kindern und einziger Junge in der Familie recht verwöhnt worden, soll sich geistig immer regelrecht entwickelt haben. Er wurde verspätet eingeschult, so daß er ein Jahr unterhalb seiner Altersstufe in der Schule steht. Er ist Mittelschüler, doch sollen seine Schulleistungen schlecht sein. Der Patient soll nie gröbere Verhaltensauffälligkeiten geboten haben. Er wird als „lebhaft und vergnügt" bezeichnet, doch soll er in der Schule nachlässig sein. Seine vielfältigen Interessen werden hervorgehoben, auch wird erwähnt, daß der Patient keine Kontaktschwierigkeiten habe. Dies war auch während seiner stationären Beobachtung festzustellen.

Der Patient kam uns aufgeschlossen und ohne jede Verlegenheit entgegen. Er war äußerst wortgewandt, seine Ausdrucksweise gepflegt, auch brachte er seine Meinungen und Ansichten sehr nachdrücklich vor. Nach seinen eigenen Angaben findet er leicht Anschluß, doch hat er durch kürzlich erfolgten Wohnungswechsel seine früheren Freunde verloren und noch keine neuen gefunden. Als seine Liebhabereien bezeichnet der Patient die Pflege eines Vogels, das Lesen von Abenteuerbüchern, auch bastelt er viel. Zu seinen Brüdern hat er offenbar ein gutes Verhältnis und weiß sich ihnen gegenüber zu behaupten. Patient gab selbst an, es nicht vertragen zu können, wenn man ihn auf seinen Kleinwuchs hinweise und sich darüber lustig mache. Insuffizienzgefühle hingegen streitet er ab. Nach seinen Schilderungen hat er gelegentlich Verstimmungszustände, bei welchen er sich erschöpft und leistungsunfähig fühle, aber auch niedergeschlagen und unlustig sei. Diese Zustände hat auch die Mutter beschrieben.

Bei diesem Patient besteht eine nur annähernd altersentsprechende intellektuelle Begabung (I. Q. nach dem Binet-Norden-Test 90). Seine Wortgewandtheit, sein selbstsicheres, oft etwas großspuriges Auftreten täuschen zunächst eine höhere

Intelligenz vor. Die Testuntersuchung war auch durch ihren Verlauf bemerkenswert: Der Patient zeigte sich recht nachlässig und flüchtig und versuchte durch allgemeine Redensarten auszuweichen, wenn man ihn auf Fehler hinwies. Das gleiche Verhalten zeigte sich beim Behn-Rorschach-Test, bei dem er seine Deutungen mit großartiger Geste von sich gab. Das Testergebnis weist auf eine erhebliche Stimmungslabilität, eine starke affektive Erregbarkeit und Verstimmbarkeit hin, welche von dem Patienten nur unzureichend gesteuert werden können. Die großspurige, oberflächliche Haltung des Patienten dokumentiert sich in der hohen Anzahl von Ganzantworten und reichlichen konfabulatorischen Deutungen bei relativ niedrigem Formniveau (60). Daß auch dieser Patient Unterlegenheitsgefühle zu kompensieren hat, zeigt der Human-Figure-Drawing-Test (MACHOVER), er verlangte ausdrücklich zwei Zeichenblätter und zeichnete eine Männerfigur, die sich über beide Bogen erstreckte. Dabei war die Strichführung zart und unsicher mit häufigen Brechungen.

Insgesamt ist dieser bereits 16jährige Patient noch recht kindlich und von primitiver Struktur bei unterdurchschnittlicher intellektueller Begabung. Dementsprechend kompensiert er seine durch den Kleinwuchs bedingten Insuffizienzgefühle mit einer im wesentlichen auf Effekt ausgerichteten, vordergründigen Haltung und ist auch augenscheinlich mit diesem Effekt zufriedengestellt. Ihm fehlt die Verletzlichkeit und das unsichere Selbstwertgefühl wie auch die Selbstkritik der vorher beschriebenen Kranken.

Die Verstimmungszustände des Patienten stehen offenbar im Zusammenhang mit adynamischen Zuständen, die durch eine ebenfalls vorhandene sekundäre relative Nebenniereninsuffizienz erklärt sind (BIERICH). Die starke Überfärbung der körperlichen Symptomatik durch Verstimmungssymptome, die offenbar häufig die Führung übernehmen, findet ihre Erklärung in der labilen und verstimmbaren Affektivität des Patienten.

Fall 7. 13,1jähriger Junge mit hypophysärem Zwergwuchs (Körperlänge —45cm). Adipositas, infantile Genitalentwicklung, klinisch keine Anzeichen einer sekundären Hypothyreose, thyreotrope Insuffizienz jedoch durch Radiojod-Untersuchung nachgewiesen, wofür auch der gute Wachstumseffekt durch Thyreoidin-Behandlung sprach. Der unehelich geborene Patient wurde bis zum 4. Lebensjahr mit seinem Bruder zusammen bei der Großmutter aufgezogen, weil die Mutter früh verstarb. Nach dem Tode der Großmutter kam er mit 4 Jahren in ein Heim und blieb dort bis zu seinem 8. Lebensjahr. Seitdem ist er bei Pflegeeltern, bei welchen er sich sehr wohlfühlen soll und die an dem Patienten sehr zu hängen scheinen. Sie schildern den Patienten als einen lebhaften, munteren Jungen, der recht ausgeglichen und zufrieden sei. Er habe keine Schwierigkeiten, sich unter Gleichaltrigen zu behaupten und habe auch viele Freunde. Sein Kleinwuchs verschaffe ihm manche Vorteile, da man auf ihn häufig besondere Rücksicht nehme und ihn verwöhne. Der Patient nutze diese Vorteile sehr gern für sich aus. Der Junge besucht die altersentsprechende Klasse der Volksschule und soll ein schlechter Schüler sein. Der Klassenlehrer führt dies auf seine begrenzte körperliche Leistungsfähigkeit zurück und nimmt darauf sehr viel Rücksicht.

Dieser Patient machte bei der psychopathologischen Untersuchung einen ausgeglichenen, behaglichen und recht selbstsicheren Eindruck. Er wirkte bei *durchschnittlicher intellektueller Begabung* (I. Q. nach Binet-Norden 100) recht pfiffig und verfügte über eine gute Realitätsanpassung, stand jedoch sich selbst und seinen

Leistungen ganz unkritisch gegenüber. Seine Haltung war bequem, etwas oberflächlich und genüßlerisch, seine Phantasieproduktion dürftig, seine Erlebnisfähigkeit gering. Für diesen Patienten gab es praktisch keine durch seine Abnormität bedingten Probleme, er machte sich keine Gedanken über seinen Minderwuchs, neigte nicht zu Reflektionen, sensitive Züge fehlten ihm völlig. Insgesamt ist der Patient bei hyperthymen Temperament einfach strukturiert, sehr kindlich, gutmütig-derb und selbstzufrieden. Die nahezu vollständige Ausschaltung aller durch seinen Kleinwuchs (daneben auch durch sein bisheriges Lebensschicksal) bedingten Konfliktmöglichkeiten ist in der derben, unsensitiven Primärstruktur des Patienten und seiner noch ganz kindlichen Entwicklungsstufe zu suchen.

Fall 8. 12,11 Jahre altes Mädchen, welches von uns erstmalig im Alter von 9,2 Jahren gesehen wurde. Die Patientin hatte damals eine Unterlänge von 30 cm. Neben einem einwandfrei gesicherten hypophysären Zwergwuchs bestanden auch diskrete Symptome einer sekundären Hypothyreose, welche durch die entsprechenden Laboruntersuchungen bestätigt wurden.

Das Kind lebt in geordneten Verhältnissen, es wird wegen seines Minderwuchses vom Vater verwöhnt und der jüngeren Schwester gegenüber vorgezogen. In der Schule soll es stets nur eine mäßige Schülerin gewesen sein (Volksschule) und wird von der Mutter als „träge" bezeichnet. Die Patientin sei hingegen ganz lebhaft und interessiert, wenn sie sich mit einer Tätigkeit befasse, die ihr Freude mache. Sie bevorzuge den Umgang mit Kindern, welche ihr unterlegen seien und die sie kommandieren könne. Die Mutter hebt hervor, daß die Patientin recht eigenwillig und sehr berechnend sei. Sie nutze nach Ansicht der Mutter die Vorteile, die sie durch ihren Minderwuchs genieße, sehr aus. In der Schule sei sie beispielsweise von allen Klassenkameradinnen verhätschelt worden und habe begonnen, sie durch ihre Launenhaftigkeit zu tyrannisieren. Dadurch habe sie jetzt viel an Sympathien verloren und sei innerhalb der Klassengemeinschaft etwas isoliert. Die Patientin sei recht eitel, in ihrer Kleidung wählerisch und anspruchsvoll, in ihren Interessen noch ganz kindlich.

Bei unserer ersten Untersuchung war die Patientin 9,2 Jahre alt. Sie wirkte damals kleinkindhaft, unselbständig und ausgesprochen *antriebsarm. Es bestand eine intellektuelle Rückständigkeit von 2 Jahren*, welche, da sie alle Funktionen intelligenten Verhaltens gleichmäßig umfaßte, harmonisch sowohl dem Äußeren wie auch dem kindlichen Verhalten der Patientin zu entsprechen schien. Von ihrem Minderwuchs war die Patientin kaum tangiert, sie war stimmungsgemäß ausgeglichen, eher heiter als ernst, affektiv recht grob strukturiert, wenig beeindruckbar, sehr egozentrisch.

Die zweite psychopathologische Untersuchung erfolgte im Alter von 12,11 Jahren. Die Patientin war inzwischen konsequent mit Schilddrüsenpräparaten behandelt worden und hatte gut körperliche Wachstums- und Entwicklungsfortschritte gemacht. Klinisch bestanden keine Hypothyreosezeichen mehr. Die Patientin ahnte ihren *intellektuellen Entwicklungsrückstand vollständig aufgeholt*, erreichte jetzt ein Intelligenzalter von 13,3 Jahren, d. h. einen I. Q. von 103. Die Patientin war zwar in der Auffassung und Reproduktion noch etwas langsam, doch war ihre Antriebsproduktion im ganzen wesentlich zügiger, die Arbeitshaltung konzentriert, gründlich und systematisch. Noch immer jedoch wirkte die Patientin recht kindlich, ihr Spielverhalten, der Stil ihres Auftretens und ihre Interessenzuwendungen waren etwa die einer 9jährigen. Auch jetzt war die Patientin von ihrem Minderwuchs nicht belastet, die Sorgfalt und Beachtung, die ihr seinetwegen zuteil wurde, schien ihr angenehm zu sein. Affektiv schien sie undifferenziert, eng und wenig beeindruckbar und sehr egoistisch auf die Wahrung ihrer eigenen Rechte bedacht.

Dieses Kind ist durch die Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten zweifelsohne nicht nur in seiner körperlichen, sondern auch in seiner geistigen Entwicklung wesentlich gefördert worden. Der beträchtliche geistige Entwicklungsrückstand wurde vollständig aufgeholt, die geringe Antriebsproduktion gesteigert, jedoch war das Gesamtverhalten des Kindes noch nicht altersentsprechend, sondern eher seinem körperlichen Erscheinungsbild angepaßt.

Fall 9. 15,8jährige Patientin, bei welcher mit 13 Jahren ein hypophysärer Zwergwuchs mit sekundärer Hypothyreose in unserer Klinik diagnostiziert worden war. Das Kind stand seitdem unter der Behandlung mit Thyreoidea sicca und mit Methyltestosteron. Es hatte dadurch gute Wachstumsfortschritte gemacht (Jahreszuwachs 12,5 cm, vorher durchschnittlich etwa 2 cm).

Die Patientin wird innerhalb der Familie (Nachkömmlingssituation, Bruder 12 Jahre älter) sehr verwöhnt. Die Mutter macht die Erkrankung des Mädchens praktisch zu ihrem Lebensinhalt und umgibt es mit einer vielgeschäftigen Sorgfalt. Von der Patientin berichtet sie, daß sie in der Unterstufe der Volksschule gut mitgekommen sein soll, während in den höheren Klassen Schulschwierigkeiten auftraten, so daß die Patientin nur mit Mühe und durch die Nachsicht der Lehrer, die ihr eine gewisse Sonderstellung einräumen, die jährliche Versetzung erreichte. Sie war verspätet eingeschult worden und besuchte z. Z. der Untersuchung die letzte Volksschulklasse. Durch Verhaltensstörungen soll sie nie aufgefallen sein, sei aber sehr lange kindlich gewesen. Die Patientin sei früher durch ihren Kleinwuchs „gehemmt" gewesen, sehr ruhig und zurückgezogen und recht bewegungsarm. Sie habe wenig eigene Initiative und Selbständigkeit gezeigt. Zu allen Verrichtungen habe man sie anhalten müssen, doch habe sie alle Anweisungen immer gutwillig befolgt, sei nur etwas langsam gewesen. Nachdem sie behandelt worden war, sei sie wesentlich „freier" geworden, habe mehr Initiative und Eigenständigkeit gezeigt, was die Mutter darauf zurückführt, daß sie sich über ihr gutes Wachstum, freute.

Auch diese Patientin ist *intellektuell schwach begabt* (I. Q. nach Binet-Norden 80) wobei zu beachten ist, daß dieses Ergebnis nach gut 2jähriger Behandlung gewonnen wurde. Die Antriebsproduktion war unauffällig, eher schnell und zügig als etwa verlangsamt. Der Gedankenablauf jedoch war schwerfällig und mühsam. Wenn die Patientin bei einzelnen Testaufgaben versagte, war sie leicht entmutigt und häufig gereizt. Ihre affektiven Reaktionen waren grobschlächtig, wenig moduliert. Die Patientin machte einen erlebnisarmen, primitiven und noch recht kindlichen Eindruck. Es bestand eine starke Tendenz zur Selbstbeobachtung, die sich ausschließlich auf ihr körperliches Befinden richtete und die durch die übermäßige Verwöhnung hervorgerufene egozentrische Haltung der Patientin beleuchtete.

Wir haben bei diesem Fall keine Vergleichsmöglichkeit gegenüber dem psychopathologischen Bild vor der Behandlung. Daß sich die Therapie auf das Antriebsverhalten der Patientin günstig ausgewirkt hat, möchten wir daraus schließen, daß sie vor Beginn der Behandlung offenbar verlangsamt gewesen ist, was die Mutter als „gehemmt" ansah und später wesentlich frischer und zügiger wurde. Leider ließen sich aus den Angaben der unkritischen Mutter, die nur darauf bedacht war, die Fähigkeiten der Patientin in ein gutes Licht zu rücken, keine tiefergehenden Anhaltspunkte gewinnen.

Fall 10. 19jähriger hyphosärer Zwerg mit einer Körpergröße von 126 cm und deutlichen klinischen und endokrinologischen Erscheinungen einer sekundären Hypothyreose (Abb. 4).

Der Patient wächst in sehr ärmlichen und primitiven Verhältnissen in einem kleinen Heidedorf auf. Er hat die Dorfschule bis zur vorletzten Klasse besucht, seitdem außer gelegentlichen Hilfeleistungen in der Landwirtschaft keine Betätigungsmöglichkeit. Als „Fremder" (Flüchtlingsfamilie) und durch seine körperliche Abnormität ist er in die Rolle eines Dorftrottels gedrängt worden, wird verlacht und verspottet und hat, außer einem alten Ehepaar, mit welchem er gelegentlich Karten spielt, keinen Umgang. Er wünschte sich sehr zu wachsen und kräftig genug zu werden, um eine Autoschlosserlehre aufnehmen zu können. Außer gelegentlichen Kinobesuchen und der Lektüre von Groschenromanen hat er keine Abwechslung, aber auch keine Interessen. Er führt eine vita minima, zu der seine körperliche Leistungsschwäche (relative Nebennierenrindeninsuffizienz) wesentlich beiträgt.

Abb. 4. Hypophysärer Zwergwuchs mit thyreotroper Insuffizienz. Fall 5, 19 Jahre alt, mit gleichaltrigem gesunden Mann

Der Patient ist *schwachsinnig* (I. Q. nach dem Hamburger-Wechsler-Intelligenztest 65). Er ist ausgesprochen langsam, antriebsarm, daneben aber auch deutlich gehemmt und selbstunsicher, seine Leistungen bessern sich unter Zuspruch sichtlich. Der Patient empfindet seine Außenseiterstellung bitter, er macht einen gedrückten, resignierten Eindruck. In seiner Zuwendung ist er zunächst sehr mürrisch, wird aber aufgelockert und ganz vertrauensvoll, wenn er Sympathie spürt. Trotz seiner geringen Intelligenz und seiner hochgradigen Passivität wirkt er nicht undifferenziert. Seine einfachen Überlegungen sind nicht ohne Reife durch die Leiderfahrenheit, die aus ihnen spricht. Sie gewinnen in den mühsamen, bedächtigen Formulierungen des Patienten einen durchaus eigenständigen Charakter. Aus der Resignation des Patienten, seiner verschlossenen, abgekapselten Haltung spricht eine starke Verletzlichkeit und seine Kontaktscheu scheint aus seinen bisherigen Erfahrungen geboren zu sein, während primär ein starkes Kontaktbedürfnis besteht.

Für einen familiären Schwachsinn besteht anamnestisch kein Hinweis. Die 4 Brüder des Patienten haben alle die Volksschule normal durchlaufen und erlernten Berufe, beide Eltern waren ebenfalls Durchschnittsschüler. Der Schwachsinn des Patienten kann in diesem Fall ursächlich auf die sekundäre Hypothyreose bezogen werden, und es ist anzunehmen, daß eine Förderung der intellektuellen Entwicklung das Patienten durch eine frühzeitige Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten erreicht worden wäre. Nachdem eine solche Therapie inzwischen begonnen worden ist, die einen guten Wachstumseffekt mit sich brachte, wirkt der Patient bei den ambulanten Untersuchungen wesentlich frischer, zügiger, antriebsreicher und in seinem Stimmungsverhalten deutlich aufgelockerter. Bisher war es noch nicht möglich, eine neue Intelligenztestung durchzuführen.

Betrachten wir die beiden hier behandelten Gruppen von hypophysärem Zwergwuchs, so heben sie sich deutlich gegeneinander ab. Bei den Fällen ohne *thyreotrope Insuffizienz* finden wir eine normale (in unseren Fällen sogar überdurchschnittliche) Intelligenz, keine Antriebsstörung, keinen ausgeprägten Infantilismus, hingegen einen hohen Grad charakterologischer Differenziertheit. Dementsprechend wird die durch den Minderwuchs bedingte Außenseiterstellung bewußt durchlebt, rational verarbeitet und durch gesteuert eingesetzte Kompensationsmechanismen nach außen abgesichert, z. T. aber auch überwunden. Diese Leistung der Patienten ist um so höher zu bewerten, als sie durch die *Disharmonie ihrer Entwicklung* sicher ebenso stark belastet werden wie durch ihre schwierige Stellung innerhalb der Gemeinschaft. Während ihre geistige Entwicklung etwa ihrem chronologischen Alter entspricht, sind sie körperlich um einen mehrfachen Jahreszuwachs rückständig und meistens auch in ihrem Leistungsvermögen stark beeinträchtigt. Hingegen verleiht ihnen der Abstand, welcher zwischen ihnen und ihrer „normalen" Umgebung klafft und sie zwangsläufig auf sie selbst verweist, eine Erfahrenheit und innere Reife, die sie über ihre Altersstufe weit hinaushebt. So vereinigen sie in sich weit auseinandergezogene Entwicklungsstufen, die ihre innere Stabilität ständig gefährden. Die Gefahr der sekundären Neurotisierung ist damit stets gegeben (Fall 1) und regressive Symptome scheinen häufig zu sein (Fall 1, 2 u. 3). Hinzu kommt, daß die Patienten als junge Kinder fast immer wegen ihrer „Niedlichkeit" verhätschelt und verwöhnt werden, während später die Einstellung der Umwelt zu den Patienten ambivalent wird und zwischen Mitleid, Gönnerhaftigkeit und Befremdung schwankt. Hierzu verdienen die Aussagen der Patientin in Fall 4 besonderes Interesse.

Bei den Patienten mit *thyreotroper Insuffizienz* finden wir eine wesentlich einfachere Charakterstruktur und eine deutliche Rückständigkeit in der gesamtseelischen Entwicklung, die immer auf einer *kindlicheren Stufe* steht, als es dem Alter der Patienten zukommt. Die *Intelligenz* der Patienten ist offenbar häufig beeinträchtigt (4 von 5 Fällen unterdurchschnittlich begabt), doch scheint durch eine frühzeitige Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten eine Förderung der intellektuellen Entwicklung möglich zu sein (Fall 8). Der Infantilismus der Patienten, ihre Undifferenziertheit, ihre geringe Reflektionsneigung, z. T. auch ihre Antriebsarmut bringen es mit sich, daß sie sich über ihre Abnormität leicht hinwegsetzen, wenn nicht besonders ungünstige Umstände vorliegen (Fall 10). Sofern sie Kompensationsmechanismen entwickeln, geschieht dies in einer vordergründigen, durchschaubaren und unzureichenden Weise, die im wesentlichen auf Effekte ausgeht (Fall 6 u. 7). Die Gefahr der Neurotisierung scheint bei diesen Patienten wesentlich geringer zu sein als bei der ersten Gruppe, hingegen sind sie hinsichtlich ihrer späteren sozialen Entwick-

lung gefährdeter. Um so wichtiger ist bei diesen Patienten eine frühzeitige Behandlung, die sie körperlich und geistig zu fördern vermag. Auf jeden Fall wird man eine günstige Wirkung auf das Antriebsverhalten der Patienten erwarten dürfen.

Wie bei allen in dieser Arbeit behandelten Syndromen leidet auch der vorliegende Abschnitt an dem Mangel der kleinen Zahl, und es ist denkbar, daß die relative Geschlossenheit der psychopathologischen Symptomatik bei beiden Gruppen von hypophysärem Zwergwuchs nur zufällig bedingt ist. Die hochgradige Minderwüchsigkeit als solche und die durch sie bedingten Konfliktmöglichkeiten könnten sich möglicherweise so entscheidend entwicklungsbestimmend auswirken, daß die übereinstimmenden Wesenszüge auf sekundäre Verarbeitungsfolgen zu beziehen wären. Da wir auch über eine Gruppe von 7 Kindern mit sog. *primordialem Zwergwuchs* verfügen, möchten wir sie noch kurz den oben beschriebenen Fällen gegenüberstellen.

Wir fanden bei diesen Kindern *keine* bemerkenswerten *psychopathologischen Auffälligkeiten*, die sie aus der Gruppe ihrer Alterskameraden hervorhob. Die intellektuelle Entwicklung lag innerhalb der normalen Variationsbreite, Antrieb, Affektivität, Emotionalität waren nicht augenfällig gestört, und es bestand kein wesentlicher Infantilismus. Entsprechend ihrer sehr unterschiedlichen Primärstruktur und der jeweiligen Einstellung ihrer Umgebung war die Minderwüchsigkeit für diese Kinder mehr oder weniger stark zum Problem geworden. Bei *keinem* jedoch fanden wir die Störbarkeit, Empfindsamkeit und Durchreflektiertheit, die unserer ersten Untersuchungsgruppe eigen war und ebensowenig die Primitivität und Antriebsarmut der zweiten Gruppe. Die individuellen Reaktionsweisen waren viel bunter, aber auch kindgemäßer, „normaler" als bei den Patienten mit hypophysärem Zwergwuchs. Von einer gleichgerichteten, durch die Minderwüchsigkeit allein weitgehend bestimmten Entwicklung konnte keine Rede sein. Zu gleichen Ergebnissen gelangten KIRCHOFF und Mitarbeiter.

Pubertas praecox

Während die cerebral bedingten Formen der Pubertas praecox durch die mannigfaltigen, weitgehend auf das Grundleiden zu beziehenden psychopathologischen Auffälligkeiten (JORES, LANGE-COSACK, PRADER, STUTTE, TRAMER, WILKINS) besonderes Interesse gefunden haben, gibt es im deutschen Schrifttum wenige Veröffentlichungen über Fälle von konstitutioneller Pubertas praecox, die über Einzeldarstellungen hinausgehen. Aus größeren amerikanischen Untersuchungen geht jedoch hervor, daß die konstitutionelle Form der Pubertas praecox im allgemeinen keine gröberen psychopathologischen Auffälligkeiten mit sich bringt (HAMPSON u. MONEY, MONEY u. HAMPSON, GESELL und Mitarbeiter, JOLLY). Ihre

Problematik liegt in der Disharmonie der Ausfaltung körperlicher und seelischer Reifemerkmale der Kinder mit Pubertas praecox (Bürger-Prinz), die weder geistig noch in ihrer seelischen Reife ihrer vorgeschrittenen körperlichen Entwicklung entsprechen. Teilaccelerationen werden jedoch selten vermißt und scheinen sich besonders häufig auf das motorische Verhalten und den Stil der Beziehungsaufnahme zur Umwelt (Bormann, Bürger-Prinz) zu erstrecken. Money und Mitarbeiter bemerken treffend von einem 9jährigen Knaben: „Er war ein sich seiner nicht bewußtes Kind . . . im Körper eines Erwachsenen." Sie weisen auch darauf hin, daß die dem Alter der Kinder weit vorausgeschrittene *Körperkraft* zu einem Problem werden kann, zumal die Kinder sich, ihrer seelischen Unreife entsprechend, noch keineswegs zu steuern vermögen. Diese Autoren sehen in dem Anpassungsproblem bei derartigen Kindern eine vorwiegend erzieherische, aber auch erzieherisch beherrschbare Frage. Auch Bürger-Prinz rückt die Umweltbeziehungen in den Vordergrund, wenn er sagt, daß manche zunächst auf die Frühreife selbst bezogenen Verhaltensauffälligkeiten auf das Erlebnis des „Anderssein" und den Versuch, sich dem körperlich-genitalen Alter anzugleichen, zurückgeführt werden können.

Wie die geistige Entwicklung ist auch die *Psychosexualität* der Kinder mit konstitutioneller Frühreife und solcher „peripherer Genese" (Bormann) nicht acceleriert, d. h. es fehlen sexuelle Interessen im Sinne spezifischer sexueller Erlebnisformen (Bürger-Prinz). Trotzdem kann die sexuelle Triebhaftigkeit gesteigert sein (Money und Mitarbeiter: „Magnitude of Libido"), ihre erlebnismäßige Verarbeitung wird jedoch auf einer kindlichen, undifferenzierten Stufe vollzogen. So werden beispielsweise bei einem von Money und Mitarbeiter eingehend beschriebenen Fall eines Knaben mit konstitutioneller Pubertas praecox Erektionen und exzessive Onanie beschrieben, doch standen die sexuellen Begleitphantasien auf der frühkindlichen Stufe der oralen Phase. Ein von Chaschinsky und Mitarbeiter beschriebenes, 6jähriges Mädchen kam gravide zur Entbindung in eine Frauenklinik, hatte jedoch nicht erfaßt, was mit ihm vorgegangen war und stand dem Geburtsvorgang verständnislos gegenüber. Die von Hampson und Mitarbeiter untersuchten Mädchen zeigten ein mehr oder weniger ausgeprägtes Interesse für die eigenen körperlichen Reifungsvorgänge, sonst jedoch keine vorzeitigen sexuellen Interessen.

Wir haben 4 Mädchen mit konstitutioneller Frühreife und einen Knaben mit Pubertas praecox bei Leydig-Zelladenom untersucht. Unter Verzicht auf eine ausführliche kasuistische Darstellung möchten wir die uns bemerkenswert erscheinenden Befunde hiermit schildern.

Die 4 Mädchen befanden sich in dem Alter von 5,4 bis 7,10 Jahren. Alle wiesen ausgeprägte körperliche Reifemerkmale mit Brustentwicklung, Sekundärbehaarung, Wachstumsbeschleunigung und puberaler

Ausbildung des äußeren Genitale auf, 2 Kinder menstruierten bereits regelmäßig. Alle 4 Kinder standen auf einer altersentsprechenden geistigen Entwicklungsstufe, die intellektuelle Begabung der Kinder war durchschnittlich bis sehr gut (I. Q. nach *Binet-Norden* 105—130). Bei keinem der Mädchen bestand eine vorzeitige sexuelle Triebhaftigkeit oder sexuelle Interessen. Spielgewohnheiten und Stellung innerhalb der Familie waren bei allen Kindern so, wie es ihrem Alter zukam. Von allen 4 Mädchen wurde berichtet, daß sie sich vor Fremden, besonders vor anderen Kindern, ihrer Brustentwicklung schämten, während keines in der häuslichen Umgebung ein auffälliges Schamgefühl zeigte. Es wurde sogar übereinstimmend von den Müttern hervorgehoben, daß die Mädchen sich vor ihren Eltern und Geschwistern ganz unbefangen an- und auskleideten und nicht auf den Gedanken zu kommen schienen, daß dieses Verhalten als anstößig empfunden werden könne. Eines der Mädchen weigerte sich, an den Tagen seiner Menstruation auf die Straße oder in die Schule zu gehen, holte sich aber unbefangen vor dem Vater die Binden aus einer Schublade. Die Kinder nahmen somit in vertrauter Umgebung kaum Kenntnis vor ihrer körperlichen Abnormität, reagierten aber empfindlich auf die Aufmerksamkeit, die ihnen deswegen in fremder Umgebung zuteil wurde.

Die Hauptschwierigkeit bei ihrer Kontaktnahme zur weiteren Umwelt bestand für alle Kinder in der Unsicherheit, die hinsichtlich ihrer Alterseinstufung nach dem äußeren Eindruck bestand. Das 5jährige Mädchen wurde wegen seiner Größe und des „reifen" Eindrucks, welches es machte, sehr oft von älteren Kindern zu Spielen herangezogen, nach kurzer Zeit aber als „dumm" zurückgestoßen, weil es viele Spielregeln noch nicht begriff. So war seine Stellung in der Rangordnung der Kindergemeinschaft unsicher. Der Umgang mit gleichaltrigen Kindern wurde auch durch deren Mütter erschwert, welche in der ungewöhnlichen Erscheinung der Patientin eine sexuelle Gefährdung für ihre Kinder sahen. Ähnlich erging es auch unseren anderen Patientinnen. Eine, sehr antriebsreich und vital, hatte sich darüber hinwegsetzen können und den Anschluß an ihre Altersgenossinnen erzwungen. Sie spielte nach anfänglichen Schwierigkeiten in ihrer Schulklasse eine Anführerrolle. Ein anderes Mädchen (7,8 Jahre alt), als Einzelkind in dem gemeinsamen Haushalt von Eltern und Großeltern aufwachsend, hatte jeden Kontakt mit altersgleichen Kindern abgebrochen und hielt sich ausschließlich an die Erwachsenen in seiner Umgebung. Dieses Kind wirkte altklug und unkindlich. Sein Interesse für religiöse und geschichtliche Fragen wurde besonders hervorgehoben. Es war sehr redegewandt und hatte einen für sein Alter ungewöhnlich reichen Wortschatz. Sein Spielverhalten *(Sceno-Test)* und seine Arbeitshaltung bei der Lösung der Einzelaufgaben des Intelligenztestes waren jedoch absolut kindlich und seinem Lebensalter angemessen. Bei diesem

Kind bestand *ebensowenig wie bei den anderen* eine echte *„Acceleration der Interessenszuwendungen"* (STUTTE), sondern diese waren durch den ausschließlichen Umgang mit Erwachsenen aufgepfropft, entsprachen keineswegs dem wirklichen psychischen Reifezustand des Kindes. LANGE-COSACK hat bereits darauf hingewiesen, daß fälschlich der Eindruck psychischer Frühreife bei den Kindern mit Pubertas praecox entstehen kann, die infolge ihrer körperlichen Abnormität von Gleichaltrigen abgelehnt werden und ausschließlich auf den Umgang mit Erwachsenen angewiesen sind.

Ein Phänomen, welches unseres Wissens noch nicht in dieser Form beschrieben worden ist, konnten wir bei einem anderen Mädchen (7,10 Jahre alt) beobachten. Dies Kind wohnte in einer proletarischen Wohngegend und hatte unter dem Spott anderer Kinder, besonders größerer Mädchen, sehr zu leiden. Zunehmend mit einer wachsenden Kontaktscheu hatten sich bei dem Kind *regressive Tendenzen* entwickelt, die sich anfangs darin äußerten, daß die Patientin alle Anordnungen der Mutter nur dann befolgte, wenn sie bis in jede Einzelheit angeleitet wurde. Später nahmen sie ein extremes Ausmaß an. Die Patientin ließ sich am liebsten wie ein Kleinkind füttern, wollte sich nicht mehr allein an- und auskleiden und ging auf der Straße nur an der Hand der Mutter. Dabei wirkte das Kind motorisch ausgesprochen acceleriert, seine Bewegungen waren fraulich, es trat bedächtig und sehr ruhig auf, so daß die Disharmonie zwischen seiner körperlichen Erscheinung und Ausdrucksmotorik einerseits und seinen Verhaltensweisen andererseits höchst eindrucksvoll war. Wir sehen hier bei einem Kinde, dessen geistige Entwicklung und seelische Reife seinem Alter angemessen war, eine *altersspezifische Verhaltensstörung*, nämlich eine Flucht in regressive, kleinkindhafte Verhaltensweisen als Folge der Selbstentfremdung auftreten, welche durch die Reaktion der Umgebung auf die abnormen körperlichen Erscheinungen bewirkt worden war. Daß es sich um ein *reaktives* Geschehen handelte, konnten wir aus unseren sich über zwei Jahre erstreckenden Beobachtungen unzweifelhaft schließen. Die Verhaltensstörungen verstärkten sich, als das Kind mit den Eltern verreiste. Sie waren am wenigsten ausgeprägt, wenn es mit seiner Mutter allein war.

Bei diesem Kind — weniger augenfällig, aber ebenfalls deutlich auch bei den anderen 3 Mädchen — wurden wir auf eine andere Erscheinung aufmerksam. Die Mutter dieses Kindes berichtete uns über eine ihr unerklärliche Wechselhaftigkeit des Stimmungsverhaltens, zwar nicht in Form ausgeprägter Stimmungsschwankungen, wohl aber einer auffälligen *Verstimmbarkeit* und *Empfindlichkeit* des Kindes. Diese Erscheinungen sollen etwa *gleichzeitig* mit den ersten Anzeichen vorzeitiger körperlicher Reife und ganz sicher vor dem Zeitpunkt aufgetreten sein, zu welchem das Kind begann, darauf aufmerksam gemacht zu werden. Tatsächlich war dieses Kind äußerst anrührbar, emotional aufwühlbar und affektlabil, es war leicht zum Lachen oder Weinen zu bringen, seine affektiven Reaktionen waren von ungewöhnlicher Nachhaltigkeit und Intensität. Diese *emotionale Auflockerung* und *affektive Tangierbarkeit* fanden wir auch bei den anderen Kindern. Darüber befragt, erklärten die Mütter übereinstimmend, daß die Kinder mit dem Auftreten der ersten körperlichen Reifemerkmale empfindsamer und stimmungslabiler geworden seien. Bei

einem Kind wurde von ausgeprägten, gelegentlich mehrere Tage anhaltenden Verstimmungen berichtet. H. ALBRECHT (mündliche Mitteilung) hat bei einem Kind, bei welchem infolge einer (unbeabsichtigten) Applikation von oestrogenhaltiger Salbe eine vorzeitige Brustentwicklung auftrat, einen schweren depressiven Verstimmungszustand mit autistischem Verhalten beobachtet. Dieser ging den körperlichen Veränderungen unmittelbar voraus. Der enge zeitliche Zusammenhang spricht bei diesen Beobachtungen für eine *unmittelbare Verknüpfung* des biologischen Geschehens mit den Veränderungen der Emotionalität und des Stimmungsverhaltens, analog der emotionalen Auflockerung und Stimmungslabilität in der physiologischen Pubertät. Hier liegt eine echte Teilacceleration vor, welche von den Kindern erlebnismäßig überhaupt noch nicht bewältigt wird und ihnen einen Zug von Ratlosigkeit und Disharmonie verleiht.

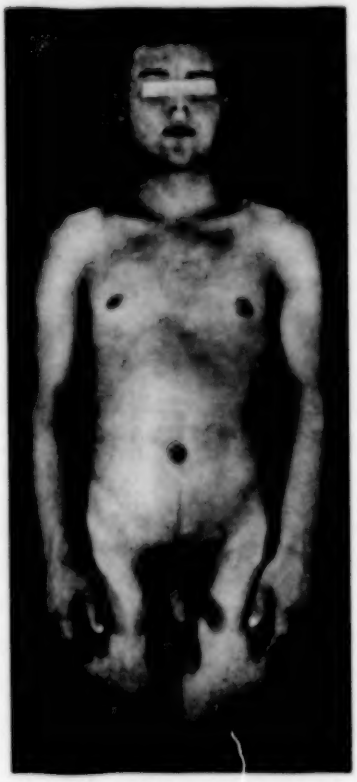


Abb. 5. 9jähriger Patient mit Leydig-Zelladenom

Der von uns untersuchte Knabe, bei welchem im Alter von 10 Jahren ein *Leydig-Zelladenom* des rechten Hodens entfernt wurde, hatte die ersten Anzeichen sexueller Frühreife im Alter von etwa 7 Jahren geboten. Als das Kind 9jährig in unsere Behandlung kam, wurde über erhebliche Verhaltensstörungen geklagt. Der Junge war in der Schule aufsässig und nachlässig geworden, rauchte stark, masturbierte ständig und soll verschiedentlich sexuelle Attacken gegen jüngere Mädchen ausgeführt haben. Dabei war es nicht zu Kohabitationsversuchen gekommen, aber zu manuellen Spielereien. Aus Schul- und Fürsorgebericht ging hervor, daß der Junge in dem Lager, in welchem er lebte, als untragbar galt und von anderen Kindern nach Möglichkeit ferngehalten wurde. Alle Verhaltensauffälligkeiten schwanden vollständig nach der Orchidektomie, ein Schulbericht sprach von einer „völligen Wandlung" des Patienten. Sein bereits völlig männliches Äußere (s. Abb. 5) hatte sich nach dem Eingriff nur unerheblich verändert, lediglich die vorher sehr starke Acne und der Bartwuchs hatten sich zurückgebildet, während Körperbau und genitale Entwicklung denen eines Adoleszenten entsprachen.

Dieser Patient war minderbegabt (I. Q. nach Binet-Norden 75). Der Schwachsinn ist wahrscheinlich familiär bedingt, beide Eltern und eine Schwester wirken ebenfalls primitiv und schwach begabt. Charakterologisch war der Patient unauffällig, kontaktbereit, gutmütig, er wirkte ungeschlacht und schwerfällig, aber lenkbar und hilfsbereit. Er bewegte sich wie ein „Halbstarker" mit breitbeinig wiegendem Gang und vorgeschobenen Schultern, beschäftigte sich am liebsten mit schwerer körperlicher Arbeit, bei welcher er seine erheblichen Muskelkräfte einsetzen konnte. Für die Schule brachte er kein Interesse auf, wahrscheinlich, weil er dort intellektuell überfordert wurde, denn er besuchte keine Hilfsschule. Die starke sexuelle Triebhaftigkeit, welche zweifellos bestand, nahm der Patient mit Ratlosigkeit und Unbehagen hin, seine sexuellen Handlungen wirkten dranghaft, völlig ungesteuert

und erlebnismäßig nicht unterbaut. Daß durch die vorzeitige und überstürzte sexuelle Reifung Antriebs- und Stimmungsverhalten im Sinne verstärkten Trotzes, Reizbarkeit und Aggressivität stark beeinflußt waren, kann aus dem vollständigen Schwinden aller Erziehungsschwierigkeiten nach der Orchidektomie und der damit verbundenen Normalisierung der Hormonproduktion geschlossen werden. Da die äußere Erscheinung des Patienten unverändert blieb, wären sie nicht so vollständig und schlagartig abgeklungen, wenn es sich um reaktiv bedingte Störungen gehandelt hätte. Der Typus der Verhaltensauffälligkeiten entsprach der undifferenzierten Gesamtstruktur des Jungen.

Wir kommen zu folgenden Schlüssen: Gemeinsam mit den von uns zitierten Autoren haben wir bei unseren Fällen festgestellt, daß die geistige Entwicklung von Kindern mit Pubertas praecox, sofern diese nicht auf einer cerebralen Ursache beruht, unabhängig von der körperlichen Reife und — wie Lange-Cosack es ausdrückt — nach eigener Gesetzmäßigkeit verläuft. Stark beeinflußt im Sinne einer Teilacceleration wird das motorische Ausdrucksgesamt der Kinder, Affektivität und Emotionalität erscheinen aufgelockerter, labiler, ähnlich wie in der physiologischen Pubertät. Dem steht eine ganz kindliche Form der Erlebnisverarbeitung gegenüber, auch die Interessenszuwendungen waren in unseren Fällen nicht acceleriert. Die körperlichen Veränderungen werden von den Kindern nur teilweise erfaßt und wirken sich auf dem Umweg über Umweltschwierigkeiten, das Erlebnis des „Anderssein" (Bürger-Prinz), reaktiv als Störungsfaktor aus. Treten Verhaltensstörungen auf, so handelt es sich um altersspezifische und von der Primärstruktur der Kinder bestimmte Störungsformen. Die bei einem Knaben beobachtete sexuelle Triebhaftigkeit entlud sich in dranghaften, infantilen sexuellen Betätigungsformen, ohne spezifisch erotisch-sexuelle Erlebnisqualität.

Schlußbetrachtung der mitgeteilten Beobachtungen (Mitteilung I—III)

Fassen wir unsere Beobachtungen zusammen, so können wir bei den verschiedenen Symptomgruppen folgende psychopathologische Befunde herausarbeiten:

1. Turner-Syndrom (12 Fälle). Hochgradiger Infantilismus bei den Patienten, bei welchen das Erscheinungsbild nicht durch einen hochgradigen Schwachsinn (als Folge einer zusätzlichen Mißbildung) kompliziert wird. Lenkbarkeit, geringe Eigeninitiative, geringe intellektuelle Beweglichkeit bei schwacher bis durchschnittlicher Intelligenz. Undifferenzierte Struktur, gering ausgeprägte individuelle Charakterzüge. Das psychopathologische Bild wirkt in dieser Erkrankungsgruppe sehr geschlossen.

2. Adrenogenitales Syndrom. *a) Bei weiblichen Individuen mit kongenitalem AGS (6 Fälle).* Bei unterschiedlicher Begabung und Primärstruktur gewisse Gleichförmigkeit des Erscheinungsbildes. Geringer Antrieb, Schwerfälligkeit, Schwerbeweglichkeit der emotionalen Reaktionen

bei gedrückten, jedoch auflockerbaren Stimmungsverhalten. Keine ausgeprägten Verstimmungszustände in unseren Fällen. Geringe Tendenz zu reflektierender Verarbeitung der eigenen Außenseitersituation. Reibungslose Anpassung an das anerzogene Geschlecht, keine vorzeitige psychosexuelle Entwicklung. Bei einem als Knaben aufgezogenen weiblichen Kind trotz äußerer Vermännlichung und innerer Übereinstimmung mit dem anerzogenen Geschlecht deutlich feminine Ausdrucksmotorik. Bei sehr früh einsetzender Behandlung offenbar keine psychopathologischen Auffälligkeiten. Uniformität des Erscheinungsbildes imponiert bei den nicht oder spät behandelten Kranken als unmittelbare Folge der hormonalen Störung. Sekundäre Verarbeitungsfolgen treten dagegen zurück. Beeinflussung des psychopathologischen Bildes durch die Therapie offenbar möglich.

b) AGS bei Nebennierenrindentumor (1 Fall). Schwerste dysphorische Gereiztheit bei einem Kleinkind. Durch das vehement einsetzende Krankheitsgeschehen bedingt? Weitere Beobachtungen zur Entscheidung dieser Frage notwendig.

3. Pseudohermaphroditismus masc. ext. einschließlich Hypospadie bei weiblich aufgezogenen Individuen (5 Fälle). Verhaltensweisen und Interessenszuwendungen vorwiegend durch das anerzogene Geschlecht bestimmt, daher weitgehende innere Übereinstimmung mit der anerzogenen Geschlechtsrolle. Bestimmte, an die vitale Grundstruktur gebundene Eigenschaften sind jedoch vom biologischen Geschlecht geprägt und können damit im Gegensatz zu der übernommenen Rolle stehen. Späterer Durchbruch biologisch fundierter vitaler (sexueller) Antriebe erscheint damit in manchen Fällen möglich und muß bei den therapeutischen Überlegungen beachtet werden.

4. Hypophysärer Zwergwuchs. *a) Idiopathische sporadische bzw. familiäre Form ohne thyreotrope Insuffizienz (5 Fälle).* In allen Fällen gute bis sehr gute intellektuelle Begabung. Hoher Grad charakterologischer Differenziertheit, bewußte Verarbeitung der Außenseiterstellung, ausgeprägte rationale Steuerung, neurotische Symptome.

b) Idiopathische sporadische bzw. familiäre Form mit thyreotroper Insuffizienz (5 Fälle). Rückständigkeit der gesamtseelischen Entwicklung, mäßige bis unterdurchschnittliche intellektuelle Begabung, primitive Gesamtstruktur.

5. Konstitutionelle Frühreife (4 Fälle). Gute intellektuelle Begabung, keine vorzeitige Entwicklung der Psychosexualität. Stimmungslabilität. Selbstunsicherheit, Reaktiv auf Verhalten der Umgebung, Flucht in regressive Symptomatik möglich, Kontaktschwierigkeiten.

Pubertas praecox bei Leydig-Zelladenom (1 Fall). Bei familiär bedingtem Schwachsinn in diesem Fall mit Auftreten der vorzeitigen Reifeerscheinungen vorzeitige sexuelle Triebhaftigkeit, Aufsässigkeit, Aggressivität.

Nach Normalisierung der Stoffwechsellage bis auf den Schwachsinn keine gröberen Auffälligkeiten.

BLEULER hat hervorgehoben, daß es nicht möglich sei, bestimmten endokrinen Störungen ein umschriebenes psychopathisches Erscheinungsbild zuzuordnen. Er faßt daher die vielfältigen bei Endokrinopathien gefundenen psychopathologischen Symptome zum „unspezifischen endokrinen Psychosyndrom" zusammen, welches er weitgehend seinem „hirnlokalen Psychosyndrom" gleichsetzt, also den Folgezuständen einer lokalisierten Hirnschädigung. Die Ursache zu einer weitgehenden Entsprechung beider Syndrome sieht BLEULER in der starken gegenseitigen Abhängigkeit des endokrinen und nervösen Apparates. Ebenso fand er eine analoge Entsprechung bei den psychopathologischen Erscheinungen endokrin gestörter Kranker, die er dem akuten exogenen Reaktionstypus BONNHÖFERs gleichsetzt. Schließlich können — nach BLEULER — schwere chronische endokrine Erkrankungen das Gehirn diffus und dauerhaft schädigen und bei Erwachsenen zum „anamnestischen Psychosyndrom" führen, also zu den Symptomen einer hirnorganischen Leistungsschwäche bzw. Demenz, beim Kind oder Fetus hingegen zum Schwachsinn.

Sofern man die Symptome, welche BLEULER dem endokrinen Psychosyndrom zuordnet, bei den verschiedenen Endokrinopathien einzeln aufsucht, ist seiner Meinung absolut zuzustimmen. Keines kann für sich den Anspruch der Spezifität erheben. Hält man jedoch die *verschiedenen Erkrankungsgruppen gegeneinander*, so glauben wir jedoch feststellen zu können, daß sich die Einzelsymptome zu *charakteristischen Erscheinungsbildern gruppieren*, welche der betreffenden Erkrankung auch in psychopathologischer Hinsicht ihr besonderes Gepräge geben. Wir verweisen beispielsweise auf unsere Befunde bei Turner-Syndrom im Gegensatz zu denen bei hypophysärem Zwergwuchs und bei letzteren wiederum auf die charakteristischen Unterschiede zwischen Fällen mit und solchen ohne thyreotrope Insuffizienz. Daß die sekundären Verarbeitungsfolgen der jeweils sehr stark prägenden körperlichen Abnormität die Ausbildung dieser charakteristischen psychischen Erscheinungsbilder nicht allein entscheidend beeinflussen können, ist ebenfalls an der Gegenüberstellung von Turner-Syndrom und hypophysärem Zwergwuchs abzulesen: bei beiden Gruppen besteht ein Minderwuchs und eine infantile Genitalentwicklung, welche die Patienten deutlich von ihrer „normalen" Umgebung trennen. Der Stil der sekundären Verarbeitung der körperlichen Abnormitäten ist jedoch völlig verschieden: bei den hypophysären Zwergen eine sehr bewußte rationale Verarbeitung ihrer Sonderstellung mit der Entwicklung gesteuert eingesetzter Kompensationsmechanismen. Bei den Turner-Fällen hingegen ein selbstzufriedenes Sichbescheiden oder eine kindlich-ratlose Selbstunsicherheit, die viel weniger bewußt durch-

lebt als passiv ertragen wird. Die *Pubertas praecox* bei AGS und bei konstitutioneller Frühreife bringt ebenfalls ganz unterschiedliche Erscheinungsbilder mit sich: in dem ersten Fall trotz fortgeschrittener Sexualentwicklung ausgeprägten Infantilismus, Passivität, undifferenzierte, etwas grob strukturierte Affektivität und Emotionalität. Im anderen Fall frühzeitiges Auftreten einer puberal anmutenden emotionalen und affektiven Auflockerung bei altersentsprechenden Erlebnis- und Verhaltensweisen, die allerdings sekundär durch das Erlebnis der „Andersartigkeit" (BÜRGER-PRINZ) zu Verhaltensstörungen und — paradoxerweise — zu regressiven Symptomen abgewandelt werden können. Das Beispiel des AGS beweist außerdem, daß mit einer feineren Differenzierung und Unterteilung einzelner endokriner Erkrankungen auch die Möglichkeit der Zuordnung bestimmter psychischer Erscheinungen zu pathophysiologischen Vorgängen verbessert wird. Beim hypophysären Zwergwuchs ist dies, so meinen wir, durch unsere Fälle evident geworden. Zweifelsohne stehen wir hier erst am Anfang einer Enwicklung, die durch die in den letzten Jahren entscheidend vorangetriebenen endokrinologischen Forschungen bestimmt sein wird.

Was die *Intelligenzstörungen* anbetrifft, so können wir der Ansicht BLEULERS nicht vollständig folgen. Zweifelsohne finden sich bei endokrinen Erkrankungen mit Intelligenzdefekten auch die Symptome einer exogenen Hirnschädigung, wie beispielsweise bei der cerebralen Form des hypophysären Zwergwuchses und der Pubertas praecox bzw. manchen Fällen von Turner-Syndrom. Sie sind dann aber nicht der endokrinologischen Symptomatik unterzuordnen, auch nicht als deren Folgeerscheinungen. Sie bestehen vielmehr als weitere Fehlbildung *neben* der endokrinen Störung (Turner-Syndrom) *oder haben die gleiche Ursache* (cerebrale Pubertas praecox, cerebral bedingter hypophysärer Zwergwuchs). Diese Intelligenzstörungen tragen die Merkmale eines exogen bedingten Schwachsinns durch die begleitenden psychopathologischen Symptome einer hirnorganischen Störung, wie wir sie für das Kindesalter zusammengestellt haben (WALLIS), oder durch neurologische Begleitsymptome (JOLLY, JORES, LANGE-COSACK, PRADER, STUTTE, SCHWARTZER, WILKINS u. a.). Die Intelligenzminderung, wie sie bei Endokrinopathien offenbar nicht selten beobachtet werden kann (s. unsere Fälle von AGS, Turner-Syndrom, hypophysärem Zwergwuchs mit thyreotroper Insuffizienz) ist niemals so hochgradig wie diese exogenen Schwachsinnsformen und entbehren auch viele ihrer typischen Merkmale: der Streuung der intellektuellen Leistungen über mehrere Altersstufen im Testversuch, erethischer Bilder, Perseverationsneigung, Merkfähigkeitsstörung usw. Hier scheint vielmehr etwas anderes vorzuliegen: *ein Stehenbleiben der cerebralen Funktionen auf einer niedrigeren Organisationsstufe*, welche letztlich ein geschlossenes Entwicklungsbild zur Folge hat, weil nicht nur

die intellektuelle Leistungsfähigkeit, sondern auch die charakterologische Differenzierung auf einer einfachen Stufe bleibt. Das Gesagte gilt allerdings nicht für die Schwachsinnszustände bei Hypo- bzw. Athyreose, doch glauben wir auch bei dieser, in einzelnen Fällen eine zusätzliche exogene Hirnschädigung psychopathologisch von den durch die Stoffwechselstörung bedingten Inteligenzausfällen getrennt zu haben (von Harnack und Wallis).

Über die *Intersexualität* möchten wir noch folgende Bemerkungen vortragen: In Übereinstimmung mit den von uns zitierten Autoren sind wir der Ansicht, daß sich weder das *genetische* noch das *Gonadengeschlecht* in den Fällen von Zwittertum während der Kindheit entscheidend auf die Entwicklung der Psychosexualität auswirken. Im Vordergrund stehen *soziale Bedingungen*. Dies gilt sowohl für das AGS wie für die Fälle von Pseudohermaphroditismus, besonders aber für das Turner-Syndrom. Worauf u. E. jedoch bisher nicht genügend hingewiesen wurde, ist die Tatsache, daß das phänomenologisch erfaßbare Ausdrucksgesamt der Patienten oft ganz im Gegensatz zu ihrer Psychosexualität stehen kann und vorwiegend von den biologischen (genetischen) Gegebenheiten bestimmt zu sein scheint. Motorik, Gestik, Temperamentseigenschaften sind beim Pseudohermaphroditismus externus masculinus und beim AGS von der biologischen Geschlechtszugehörigkeit in starkem Maße geprägt und formen das Ausdrucksverhalten in zwingender Weise. Besonders einprägsam konnten wir dies bei einem als Knabe aufgezogenen Fall von weiblichem AGS zeigen. Kosenow hat kürzlich einen ganz ähnlichen Fall beschrieben. Auch beim Turner-Syndrom kann man diese Beobachtung, allerdings nicht regelmäßig, machen: einer unserer Fälle hatte eine ausgesprochen derbe, eckige, unweibliche Motorik. Ein anderes Kind, welches in unserer Klinik seit Jahren behandelt wird, aber von uns aus äußeren Gründen nicht psychopathologisch untersucht werden konnte, hat ein eindrucksmäßig sofort als knabenhaft imponierendes motorisches Ausdrucksverhalten.

Wenn aber die leibnahe Schicht (Bürger-Prinz) als vitaler Unterbau der Person doch so stark von der genetischen und gonadalen Geschlechtszugehörigkeit geprägt sein kann, wird man zweifeln müssen, ob man die Forderung, die Wilkins und der Arbeitskreis um ihn erhoben haben, immer übernehmen soll. Sie besagt, daß jenseits des 2. Lebensjahres das bürgerliche Geschlecht, ungeachtet der genetischen oder der Gonaden-Verhältnisse, nicht mehr geändert werden soll. Wir sind der Auffassung, daß im Einzelfall geprüft werden muß, welches Vorgehen der Tragfähigkeit des Patienten jeweils angemessen ist und ihr zugemutet werden kann. Aus der Literatur sind hinlänglich Fälle bekannt geworden, in welchen sich die biologischen Gegebenheiten auch im sexuellen Bereich

im Erwachsenenalter überfallsartig durchsetzen. Diese Fälle warnen davor, hinsichtlich der Behandlung und Einordnung der Zwitter einen dogmatischen Standpunkt einzunehmen.

Zusammenfassung

10 Fälle von *hypophysärem Zwergwuchs* werden dargestellt, wobei sich deutliche Unterschiede in der psychopathologischen Symptomatik bei den Fällen ohne thyreotrope Insuffizienz gegenüber solchen mit thyreotroper Insuffizienz ergeben. — Bei 4 Fällen von *konstitutioneller Frühreife* findet sich keine psychische Acceleration und keine vorzeitige Entwicklung der Psychosexualität. Hingegen bestehen bei einem Fall von *Pubertas praecox bei Leydig-Zelladenom* eine vorzeitige sexuelle Triebhaftigkeit und erhebliche Erziehungsschwierigkeiten infolge einer gesteigerten Aggressivität und Aufsässigkeit. Nach Entfernung des Tumors und Normalisierung der Hormonproduktion Schwinden dieser Auffälligkeiten.

Die Gegenüberstellung alle in 3 fortgesetzten Mitteilungen dargestellten Endokrinopathien kommt zu dem Ergebnis, daß zwar die psychopathologischen Symptome im einzelnen als unspezifisch angesehen werden müssen, daß sie sich aber doch bei den verschiedenen Erkrankungsformen zu charakteristischen Erscheinungsbildern gruppieren. Die beobachteten psychopathologischen Symptome können in unseren Fällen *nicht* mit denen einer *exogenen Hirnschädigung gleichgesetzt* werden.

Literatur

Bachmann, F.: Zur Klinik und Pathophysiologie des infantilen Zwergwuchses. Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 89 (1927). — Bierich, J. R.: Über den hypophysären Zwergwuchs im Kindesalter. Medizinische **38**, 1375 (1957). — Bleuler, M.: Endokrinologische Psychiatrie. Stuttgart: Thieme 1954. — Bormann, E.: Pubertas praecox und psychische Reifungsverhältnisse. Arch. Psychiatr. **111**, 666 (1940). — Bürger-Prinz, H.: Gedanken über die „vitale Person". Nervenarzt **12**, 503 (1939). — Ein Fall von Pubertas praecox. Nervenarzt **15**, 438 (1942). — Chaschinsky, P. C., u. S. I. Jerschow: Über Pubertas praecox und Schwangerschaft mit rechtzeitiger Geburt bei einem 6jährigen Mädchen. Zbl. Gynäk. **57**, 2252 (1933). — Cramer, F.: The test of K. Machover. Montreal: Publications of Mc. Gill University 1953. — Ecke, W.: Zur Morphologie und Genese des Zwergwuchses. Untersuchungen an Liliputanern. Fortschr. Röntgenstr. **60**, 107 (1939). — Gayral, L., u. H. Stern: Der Test von Karen Machover. In E. Stern: Der Test in der klinischen Psychologie. Handb. klin. Psychol. 1. Zürich: Rascher 1955. — Gesell, S., H. Thoms, F. B. Hartmann and H. Thompson: Mental and physical growth in pubertas praecox. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **41**, 755 (1939). — Hampson, J. G., and I. Money: Idiopathie sexual precocity in the female. Psychosom. Med. **17**, 16 (1955). — Harnack, G. A. von, u. J. R. Bierich: Hypophysärer Zwergwuchs und thyreotrope Insuffizienz. Z. Kinderheilk. **78**, 341 (1956). — Harnack, G. A. von, u. H. Wallis: Zur Psychopathologie der Hypothyreose im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. (im Druck). — Jolly, H.: Sexual precocity. Oxford: Black-

well 1955. — Jores, A.: Krankheiten der Hypophyse und des Hypophysenzwischenhirnsystems. In Handb. Inn. Med. **VII/1**, 4. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — Pubertas praecox. In Handb. Inn. Med. **VII/1**, 4. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — Kirchhoff, H. W., u. U. Schaefer: Hypophysärer Zwergwuchs im Kindesalter. Eine klinische und anthropologische Studie. Z. Kinderheilk. **75**, 267 (1954). — Kirchhoff, H. W., W. Lehmann u. E. Schaefer: Untersuchungen bei primordialen Zwergen. Z. Kinderheilk. **75**, 243 (1954). — Kosenow, W.: Nutzen und Problematik der chromosomalen Geschlechtsdiagnose mit dem Leukozyten- und Mundepitheltest. Dtsch. med. Wschr. **83**, 971 (1958). — Lange-Cosack, H.: Verschiedene Formen der hypothalamischen Pubertas praecox. Dtsch. Z. Nervenheilk. **166**, 499 (1951). — Zur Frage der hypothalamischen Pubertas praecox. 1. Symposion d. Dtsch. Ges. Endokrinol. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — Psychologische Befunde bei der Pubertas praecox und beim adrenogenitalen Syndrom. 5. Symposion d. Dtsch. Ges. Endokrinol. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958. — Machover, K.: Personality Projection in the Drawing of the Human Figure. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1949/50. — Money, J., and J. G. Hampson: Idiopathic sexual precocity in the male. Psychosom. Med. **17**, 1 (1955). — Murray, H. A.: Thematic Apperception Test. Cambridge: Harvard Univ. Printing Office 1943. — Prader, A.: Diagnose und Therapie des hypophysären Zwergwuchses im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **84**, 375 (1954). — Pubertas praecox. In A. Labhart: Klinik der inneren Sekretion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — Wachstum und Entwicklung. In A. Labhart: Klinik der inneren Sekretion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — Schachter, M.: Clinical psychological study of a case nanism and sexual infantilism with diabetes insipidus. Med. esp. **21**, 229 (1949). — Schwartzer, K.: Der hypophysäre Zwergwuchs im Kindesalter. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **58**, 285 (1940). — Sekel, H. G. P.: Precocious sexual development in children. Med. clin. N. Amer. **30**, 183 (1946). — Stutte, H.: Pubertas praecox bei hyperplastischer Bildung des Tuber cinereum. Dtsch. Z. Nervenheilk. **164**, 157 (1950). — Pubertas praecox und psychische Reifeverhältnisse. Z. Kinderpsychiat. **17**, 136 (1950). — Pubertas praecox. In: Handb. „Die Sexualität des Menschen". Stuttgart: Enke 1954. — Tramer, M.: Lehrbuch der allgemeinen Kinderpsychiatrie. 3. Aufl. Basel: Schwabe 1949. — Wallis, H.: Zur Psychopathologie der frühkindlichen Hirnschädigung. Mschr. Kinderheilk. **104**, 480 (1956). — Wilkins, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood an adolescence. Springfield: (Ill.) Ch. C. Thomas 1950. — Wilkins, L., M. M. Grumbach, J. J. van Wyk, Th. H. Shepard and C. Papadatos: Hermaphroditism: Classification, diagnosis, selection of Sex and treatment. Pediatrics **16**, 287 (1955).

Dozent Dr. Hedwig Wallis, Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 84, 118—124 (1960)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Szeged (Ungarn)
(Direktor: Prof. Dr. K. Waltner)

Schwere Blutungsneigung nach wiederholten Austauschtransfusionen

Von

E. Dux, F. Gimesy und Th. Szabados

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 8. Januar 1960)

Austauschtransfusionen werden seit etwa 12 Jahren zur Behandlung der Erythroblastosis fetalis ausgedehnt angewendet. Ihre günstige Wirkung ist allgemein anerkannt. Neuerdings aber mehren sich die Mitteilungen, welche auf die Gefahren dieses Eingriffes hinweisen[5, 17, 22, 29, 31].

Infolge des Blutaustausches kann Herzinsuffizienz[17] oder Herzstillstand auftreten, in dessen Zustandekommen ein toxischer Citrateffekt und zu niedrige Temperatur des eingeführten Blutes eine Rolle spielen[5, 22, 29]. Schwere Komplikationen kann die im Plasma nicht frischer Blutkonserven auftretende Erhöhung des Kaliumspiegels verursachen[5, 20]. Die Hyperkalämiegefahr wird erhöht durch das gleichzeitig in großen Mengen angewandte Citrat, da es die Ionisation des Kaliumantagonisten, des Calciums herabsetzt. Die häufigste Komplikation, welche in milderer oder schwererer Form auftreten kann, ist die *Citratschädigung*[17], durch die fibrilläre Muskelzuckungen, Krämpfe, Tachypnoe, Tachykardie, Extrasystolen, absolute Arrythmie, Herzstillstand und Atmungstillstand eintreten können[32]. Frühgeborene werden durch einen Citratschaden häufiger gefährdet, weil bei ihnen der Citratabbau wegen der weitgehend unentwickelten Leberfunktion verzögert ist und so dieselbe Ursache, die auch in der Entstehung der Hyperbilirubinämie eine Rolle spielt, auch die Gefährlichkeit der Austauschtransfusion erhöht[17]. Wegen der Leber- und Nierenschädigung ist im Falle der Erythroblastosis fetalis auch die Citratelimination langsamer als normalerweise[33]. Bei sehr langdauerndem Blutaustausch besteht auch die Gefahr einer Thrombose oder Embolie.

In der letzten Zeit sahen wir gelegentlich der wiederholten Austauschtransfusion bei 2 Neugeborenen *schwere Blutungsneigung*, die in einem Fall zum Tode führte. Da derartige Komplikationen in der Literatur relativ selten sind, ihre Bedeutung aber angesichts ihrer Schwere groß ist, dürfte unsere Beobachtung ein gewisses Interesse beanspruchen.

Besprechung der Fälle

Fall 1. E. M., im Alter von 5 Tagen mit hochgradigem Ikterus aufgenommen. Serumbilirubinspiegel z. Z. der Aufnahme 40,9 mg-%. Das Bilirubin lieferte eine indirekte Hymans van den Bergh-Reaktion. Das Neugeborene stammt aus der 2. Schwangerschaft der Mutter. Beide Schwangerschaften waren ungestört verlaufen. Der Bruder ist gesund. Zwischen Mutter und Neugeborenem besteht 0B-Inkompatibilität: die Mutter gehört der Rh-positiven Blutgruppe 0 und das Neugeborene der Rh-positiven Blutgruppe B an. Direkte Coombsprobe negativ. Sofort nach der Aufnahme erfolgt Austauschtransfusion. Zu Ende des Blutaustausches sinkt der Serumbilirubinspiegel auf 17,4 mg-% ab, zeigt aber am nächsten Tage wieder eine Erhöhung und so wird der Blutaustausch wiederholt. Zu Beginn des Eingriffes beträgt der Serumbilirubinspiegel 22,5 mg-%. Der Blutablaß erfolgt aus der Arteria radialis und die Einfuhr in eine Kopfvene.

Anläßlich der beiden Austauschaktionen wurden dem weiblichen Neugeborenen von 2500 g Körpergewicht insgesamt 920 ml, d. h. 368 ml/kg Blut abgelassen und binnen rund 24 Std insgesamt 980 ml, d. h. 392 ml/kg eingeführt. Diese Blutmenge machte das 3—3½fache der Blutmenge des Neugeborenen aus.

Etwa 10 Std nach der 2. Austauschtransfusion setzt *Blutung* aus der Arteria radialis ein, daher wird die Eingriffstelle freigelegt, und die Arteria radialis unterbunden. Die Blutungsbereitschaft ist am nächsten Tage noch gesteigert, es erscheint blutiger Stuhl, und zu verschiedenen Malen treten asphyktische Anfälle auf. Zu dieser Zeit beträgt der Protrombinspiegel 72%, die Recalcifizierungszeit über 10 min, die Blutungszeit mehr als 45 min, die Thrombocytenzahl 12000, die Thrombinzeit ist leicht verlängert. Zur Behebung der Blutungsneigung werden mehrmals Transfusionen vorgenommen, Protaminsulfat, lyophilisierte Cohn I-Fraktion i. v. und Cortison i. m. gegeben. Der Zustand des Neugeborenen verschlimmert sich trotz der angewandten Behandlung schnell, den asphyktischen Anfällen gesellen sich Eklampsie und der Melaena eine Hämatemesis hinzu, und ungefähr 36 Std nach dem letzten Blutaustausch, am 3. Tage seiner Aufnahme, kommt das Neugeborene ad exitum.

Pathologisch-anatomischer und *pathohistologischer Befund* (Dr. F. Bilitzki, Pathologisch-anatomisches und Pathohistologisches Institut der Universität Szeged): An beiden Regiones carpi volaris — entsprechend dem Eingriff — sind die Gewebe blutunterlaufen, in sämtlichen Lungenlappen bestehen ausgedehnte Blutungen, in den mittleren und kleinen Bronchien ist terminal alimentäre Aspiration zu beobachten. Blutungen finden sich ferner im Ileum, in der Gegend der Flexura hepatica, in der Dickdarmwand, in der Lebersubstanz, im perirenalen Fettgewebe und im Knochenmark. Subarachnoidal und in der weißen Hirnsubstanz um das linke Horn der linken Kammer befinden sich erbsengroße und kleinere Blutungen. *Mikroskopisch* ist die aus mehreren Knochen entnommene Knochenmarksubstanz durch Blutungen destruiert. Es ist festzustellen, daß die Leukopoese im Vordergrund steht und vorwiegend durch Myelocyten und in geringerer Zahl durch Myeloblasten vertreten ist. In hoher Zahl finden sich junge glattrandige Megakaryocyten, die nicht von Thrombocyten umgeben sind. In der Leber sind die Trabekeln durch die Blutungen zusammengedrückt, die die ursprüngliche Struktur destruieren; relativ intakte Leberzellen sind um die Venae centrales erhalten geblieben. Das Plasma der Leberzellen ist vacuolisiert (fettige Entartung). Im periportalen Bindegewebe, das etwas angereichert ist, fördert Toluidinfärbung vereinzelte Mastzellen zutage. Das Plasma der meisten Leberzellen enthält Gallenpigmentschollen. Die Struktur der Milz- und Lymphknoten ist erhalten. Auch in den Sinusen und Lymphknoten sind Blutungen nachweisbar.

Fall 2. Das Neugeborene F. L. stammte aus der 2. Schwangerschaft der Mutter. Die erstgeborene Schwester kam im Alter von 1 Woche in schwerem Ikterus ad

exitum. Die Mutter hatte im Kindesalter 1mal i. m. Blut erhalten. Zwischen den Eltern besteht Rh-Inkompatibilität. Im 5. Monat der 2. Schwangerschaft war die indirekte Coombsprobe im Serum der Mutter 1:64 positiv, einen Monat später 1:16. Im Laufe der Schwangerschaft ging der Titer weiter zurück. Gewicht des Neugeborenen bei der Geburt 2700 g. Erythrocytenzahl 1,5 Millionen, Haut kreideweiß. Direkte Coombsreaktion positiv. Blutgruppe des Neugeborenen: 0-Rh-positiv. Der erste Blutaustausch mit Rh-negativem Blut der Blutgruppe 0 erfolgt 3 Std nach der Geburt. Nun geht die Hautfarbe vom Kreideweißen ins Gelbe über. Serumbilirubinspiegel beim Beginn des Austausches 15,7 mg-%. Das Bilirubin gibt eine indirekte Hymans van den Bergh-Reaktion. Der Austausch wird gut toleriert. Da aber der zu Ende des Eingriffes verminderte Serumbilirubinspiegel schnell ansteigt, wird die Austauschtransfusion im Alter von 16, 46 und 70 Std wiederholt. Während dieser 4 Austauschtransfusionen wurden insgesamt 2140 ml, d. h. 792 ml/kg Blut abgelassen und insgesamt 2370 ml, d. h. 877 ml/kg Blut transfundiert, was dem 7—8fachen der Blutmenge des 2700 g schweren Neugeborenen entsprach.

Einen Tag nach dem letzten Blutaustausch wird wegen dem an der unteren Körperhälfte auftretenden Ödem Prednisondosierung angesetzt, 2 Tage später stellt sich starke Darmblutung ein, im Laufe dieses Tages werden 6mal große Mengen blutigen Stuhls entleert. Die Blutungszeit ist stark verlängert, sämtliche Injektionsstellen bluten; eine genaue Bestimmung der Blutungszeit ist wegen der eiligst zu verabreichenden blutstillenden Mittel nicht durchführbar. Die Recalcifizierungszeit beträgt über 9 min, Gerinnungszeit innerhalb von 5 min, Prothrombinspiegel normal, die Thrombinzeit ist verzögert und geht auch nach Toluidinblauverabreichung nicht ganz auf den normalen Wert zurück. (Die Bestimmungen erfolgten nach der Methode von Horn, Kovács u. Altmann[13].) In den Blutausstrichen sind Thrombocyten nicht nachweisbar. (Bestimmung der Thrombocytenzahl mit Brillantkresylblaulösung in supravital gefärbten Präparaten.)

Zur Behebung der Blutungsbereitschaft wird sofort eine Transfusion mit der zur Verfügung stehenden Blutkonserve vorgenommen, worauf die Blutungszeit 90 min beträgt. Da die Transfusion mit Blutkonserve nicht zu dem gewünschten Ergebnis führt, wird lyophilisierte Cohn I-Fraktion i.v. gegeben, 2 Std. danach beträgt die Blutungszeit immer noch mehr als 30 min. Wegen des erhöhten Heparinantithrombinspiegels wird i.v. Protaminsulfat und wegen des außergewöhnlich schweren Sturzes der Thrombocytenzahl von einem direkt hereinbeorderten Blutspender frisches Citratblut gegeben. Hierauf geht die Blutungszeit auf 5 min zurück. Blut- und Knochenmarkausstriche enthalten nur vereinzelt Thrombocyten. Im Knochenmark werden reife, normale Thrombocytenbildung zeigende Megakaryocyten nicht sichtbar. Zur örtlichen Stillung der Darmblutungen wird frische Muttermilch gereicht, nach 1½ Tagen hören die Darmblutungen auf. Die Thrombocytenzahl zeigt eine allmähliche Zunahme (Abb. 1).

Der Ikterus des Neugeborenen hört trotz des Blutaustausches nicht auf. Die im Serum nachweisbaren erheblichen Bilirubinmengen geben jedoch vorwiegend eine direkte Hymans van den Bergh-Reaktion. Nach 22tägiger Behandlung wird der Säugling entlassen, der mit der Mutter bei hier in der Stadt wohnenden Angehörigen bleibt.

Der Säugling steht fortan unter ambulanter Kontrolle. In den folgenden Wochen sinkt der Serumbilirubingehalt allmählich zur Norm. Die Leberfunktionsproben zeigen keine Abweichung. Die Thrombocytenzahl steigt langsam aber ständig an, im Alter von 6 Wochen werden Werte von 283000 erreicht. Der Säugling trinkt gut und es setzt Gewichtzunahme ein. Auf neurologische Schädigung hindeutende Symptome liegen nicht vor. Als der Säugling das Alter von 2 Monaten erreicht hat, lassen wir ihn zu den Eltern, die weit entfernt wohnen, zurückkehren.

Leider erfuhren wir später, daß er 2 Wochen nach seiner Abreise von Szeged erkrankte und im Alter von 3 Monaten in der Kinderabteilung eines Krankenhauses einer interstitiellen Pneumonie erlag. Die Obduktion förderte weder auf Kernikterus noch auf hämorrhagische Diathese hindeutende Anzeichen zutage.

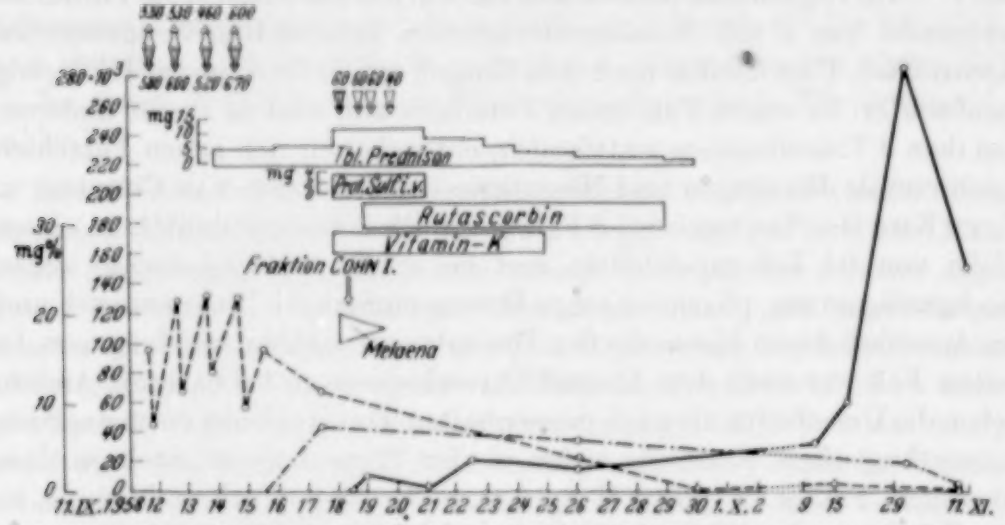


Abb. 1. Die Serumbilirubinspiegel-Änderung der F. L. Neugeborenen nach den 4 Austauschtransfusionen. Nach dem Auftreten der Melena durchgeführte Therapie und seit Auftreten der Blutungsbereitschaft entstandene Thrombocytenzahl-Veränderung. Zeichenerklärung: Austauschtransfusion; Transfusion mit Blutkonserve; Transfusion mit frischem Blut; o——o Thrombocytenzahl; o····o indirekt Bilirubinspiegel; o—·—·—o direkt Bilirubinspiegel

Besprechung

Bei 2 Neugeborenen wurde nach der wegen Icterus gravis vorgenommenen Austauschtransfusion das Auftreten schwerer hämorrhagischer Diathese beobachtet. Ein Kind starb, bei dem anderen konnte die Blutungsbereitschaft behoben werden. Unmittelbar nach der Geburt bestanden bei keinem von ihnen Zeichen von hämorrhagischer Diathese. In unserem 2. Fall traten häufig und in großen Mengen blutige Stühle erst nach dem 4. Blutaustausch auf.

Bei beiden Neugeborenen war z. Z. des Auftretens der Blutungsneigung die Thrombocytenzahl sehr niedrig. Im 2. Fall war während der Blutungsbereitschaft ein bedeutender Anstieg des Heparin-Antithrombinspiegels zu beobachten.

Über die Entwicklung schwerer zum Exitus führender hämorrhagischer Zustände nach großen Transfusionen, wie sie vor allem aus chirurgischen Gründen nach großen Blutverlusten erfolgen, wird bei Erwachsenen berichtet[4, 19, 28]. Krevans u. Jackson[19] sahen in ihren Fällen hämorrhagische Diathese, wenn binnen 48 Std wegen Operationsblutungen Blutmengen über 5000 ml transfundiert werden mußten. In sämtlichen Fällen wird zwischen der hochgradigen Thrombopenie und der Hämorrhagie ein ursächlicher Zusammenhang vermutet. Nach Desforges u. O'Connell[9] sinkt nach dem Blutaustausch die Thrombocytenzahl auf

Werte von 50000—100000 ab, ohne daß aber im allgemeinen Blutungen zustande kämen. Wurde nur eine Austauschtransfusion vorgenommen, so beginnt die Thrombocytenzahl am 3. — 5. Tag zu steigen und erreicht am 7.— 10. Tag normale Werte. Krevans u. Jackson haben die Thrombocytenzahl von 5 mit Austauschtransfusion behandelten Neugeborenen kontrolliert. Unmittelbar nach dem Eingriff wurde ein schneller Rückgang beobachtet. In einem Fall traten Petechien auf, und in einem anderen, bei dem 3 Transfusionen stattfanden, entwickelten sich neben Petechien auch rectale Blutungen und Hämaturie. De Bruijne, van Creveld u. Liem Khe Hoo[6] nahmen bei 8 Fällen von Rh-Inkompatibilität, in einem Falle von 0A-Inkompatibilität und bei einem Frühgeborenen wegen hochgradigem sog. physiologischen Ikterus einmaligen Blutaustausch und im Anschluß daran Kontrolle der Thrombocytenzahlentwicklung vor. In jedem Fall war nach dem Eingriff Thrombopenie zu beobachten. Andere sehen die Ursache für die nach massenhaften Transfusionen erscheinenden hämorrhagischen Zustände außer in der Thrombopenie auch in dem niedrigen Faktor V- und VII-Spiegel, in der Hypoprothrombinämie, in der Erhöhung des Fibrinolysintiters und in dem infolge des intravasculären Coagulationsprozesses zustandekommenden niedrigen Fibrinogenniveau[30, 35].

In unseren Fällen war der Sturz der Thrombocytenzahl höchstwahrscheinlich dadurch verursacht, daß die verwendete Blutkonserve wenig und nebenbei nicht vollwertige, geschädigte Thrombocyten enthielt. Infolge der wiederholten Austauschtransfusionen verlor das Neugeborene seine eigenen Thrombocyten und auch die Fähigkeit seiner Megakaryocyten zur Thrombocytenbildung war erschöpft. Dies beweist, daß im Knochenmark unreife Thrombocyten und junge Megakaryocyten vorhanden waren. Die pathohistologische Untersuchung des Knochenmarks unseres ersten Kranken ließ ebenfalls unreife Megakaryocyten ohne Thrombocytenbildung erkennen. Einige Forscher stellten bei der Untersuchung der Lebensfähigkeit der Konservethrombocyten nach der Transfusion fest, daß die mit dem transfundierten Blut übertragenen Thrombocyten zwar überlebensfähig sind, ihre Lebensdauer aber verkürzt ist[7]. Die gelagerten alten Blutplättchen gehen nicht aller ihrer Funktionen mit gleicher Schnelligkeit verlustig. Am relativ stabilsten werden ihre Thrombokinasefunktion, ihre Thrombin-Fibrinogen-Acceleratorfunktion und ihre Antiheparinfunktion befunden[25].

Es ist anzunehmen, daß die Entstehung der Thrombopenie in unseren Fällen unabhängig von der die Austauschtransfusion nötig machenden Ursache war. Bei dem einen Neugeborenen trat die Thrombopenie im Anschluß an die wegen der mit positiver Coombsreaktion einhergehenden Rh-Inkompatibilität und bei dem anderen nach der wegen der mit negativer Coombsreaktion einhergehenden 0B-Inkompatibilität vorgenom-

menen Austauschtransfusion zustande. Auch andere Forscher konnten keinen Zusammenhang zwischen der nach mehrfachem Blutaustausch auftretenden Thrombopenie und dem postnatal im Plasma des Neugeborenen nachweisbaren Anti-D-Antikörpern feststellen[19]. De Bruijne, van Creveld u. Liem Khe Hoo fanden — abgesehen von einem Fall — bei ihren Kranken vor dem Blutaustausch normale Thrombocytenzahlen[6].

In unserem 2. Fall dürfte die Entwicklung der Hämorrhagie durch den erhöhten Heparinantithrombinspiegel begünstigt gewesen sein. Kreisende Anticoagulantien waren nur solange nachweisbar, wie der allgemeine Zustand des Neugeborenen bedrohlich war, nachdem dieser gebessert war, war das nicht mehr der Fall. Ein Anstieg des Antithrombintiters konnte in Verbindung mit verschiedenen Krankheitsbildern nachgewiesen werden. Der Heparinantithrombinspiegel des Blutes war erhöht in schweren Zuständen, wie z. B. im anaphylaktischen Schock, im Peptonschock, bei im Anschluß an inkompatibile Transfusionen auftretende Hämorrhagie sowie auf Wirkung von Senfstickstoff, Röntgenbestrahlung und Ionisationsstrahlen[16], ferner in Verbindung mit Leukämie[1, 2], schweren Leberparenchymschädigungen[26], seltener bei gewissen allergischen Erkrankungen[18] und nach der Beobachtung eines Autors[14] auch in Verbindung mit rheumatischen Manifestationen. Durch Heparinantithrombinspiegelerhöhungen verursachte Hämorrhagie wurde auch als Ursache für kongenitale hämorrhagische Diathese beobachtet[8, 27].

Bei Neugeborenen, noch eher aber bei Frühgeborenen wurde ebenfalls ein höheres Heparinniveau beobachtet[23]. Haupt stellt in einer zusammenfassenden Arbeit von Neugeborenen fest, daß in der postnatalen Phase außer der Herabsetzung des Prothrombin- und des Faktor VII-Niveaus eine gesteigerte Heparinaktivität und Fibrinolyse zu beobachten ist[12]. Es gibt Autoren, die im Zustandekommen der Blutungsbereitschaft der Neugeborenen ebenfalls dem erhöhten Antithrombinspiegel eine bedeutende Rolle beimessen[21].

Zur Behandlung der im Anschluß an Transfusionen mit großen Mengen konservierten Blutes auftretenden schweren Hämorrhagie wird Verabreichung frisch lyophilisierten antihämophilischen Plasmas, bei Hypofibrinogenämie Cohn I-Fraktion[35] und bei schwerer Thrombopenie frisches Vollblut[11] bzw. in silikonierten Gefäßen hergestelltes Thrombocytenkonzentrat[28] empfohlen. Einzelne Untersucher fanden tierexperimentell die blutstillende Wirkung lyophilisierter Präparate weniger ausgeprägt als die Transfusion frischer Blutplättchen[15]. Im Fall von durch erhöhten Heparinantithrombinspiegel hervorgerufener Blutung wurde ein günstiger Effekt von Protaminsulfat und Toluidinblaugaben beobachtet[3, 10, 24, 34].

Zusammenfassung

Nach wiederholten Blutaustauschtransfusionen traten schwere Blutungen auf. Bei einem Neugeborenen wurde der Blutaustausch wegen 0B-Inkompatibilität vorgenommen und die Blutungen entstanden infolge Thrombopenie. Bei einem 2. Neugeborenen bestand eine Rh-Inkompatibilität und die Blutungen waren neben einer Thrombopenie durch erhöhten Heparinantithrombinspiegel bedingt.

Es gelang, die schwere Darmblutung durch wiederholte Verabreichung von frischem Blut, Cohn I-Fraktion, Protaminsulfat und Prednison zu beherrschen. Diese Behandlung scheint geeignet, die infolge wiederholter Blutaustauschtransfusionen auftretenden schweren Hämorrhagien zu überwinden.

Literatur

[1] Allen, J. G., and L. O. Jacobson: Zit. n. W. H. Seegers, Enzymes **2**, 1106 (1951). — [2] Barnard, R. D.: J. Amer. med. Ass. **136**, 573 (1948). — [3] Beller, F. K., and M. Naegele: Arch. Gynäk. **188**, 123 (1956). — [4] Bell, W. N.: Med. Clin. N. Amer. **37**, 1843 (1953). — [5] Bolande, R. P., H. S. Traisman and H. F. Philipsborn: J. Pediat. **49**, 401 (1956). — [6] de Bruijne, J. I., S. van Crefeld and Liem Khe Hoo: Neo-natal studies **5**, 109 (1956). — [7] Conley, C. L.: Blood **13**, 1092 (1958). — [8] Crisalli, M., and G. Cotelessa: Ref. in: Excerpta med. (Amst.) Sect. VII. **6**, 305 (1952). — [9] Desforges, J. F., and L. G. O'Connell: Blood. **10**, 802 (1955). — [10] Friesen, S. R., W. N. Harsha and C. H. McCorskey: Surgery **32**, 620 (1952). — [11] Gardner, F. H.: Blood **13**, 1092 (1958). — [12] Haupt, H.: Mschr. Kinderheilk. **104**, 1 (1956). — [13] Horn, Z., F. Kovács u. O. Altman: Z. ges. inn. Med. **10**, 776 (1955). — [14] Hule, V., u. O. Saxl: Ann. paediat. (Basel) **188**, 201 (1957). — [15] Jackson, D. P., D. K. Sorensen, E. P. Conkite and V. P. Bond: J. clin. Invest. **37**, 904 (1958). — [16] Jacobson, L. O., E. K. Marks, E. Gaston, J. G. Allen and M. H. Block: J. Lab. clin. Med. **33**, 1566 (1948). — [17] Keuth, Z.: Z. Kinderheilk. **81**, 68 (1958). — [18] Koller, F., u. W. Fritschy: Helv. med. Acta **14**, 243 (1947). — [19] Krevans, J. R., and D. P. Jackson: J. Amer. med. Ass. **159**, 171 (1955). — [20] Miller, G., A. B. McCoord, H. A. Joos and S. W. Clausen: Amer. J. Dis. Child. **84**, 637 (1952). — Pediatrics **13**, 412 (1954). — [21] Niessert, H. W.: Klin. Wschr. **32**, 1098 (1954). — [22] Pew, W. L.: J. Pediat. **47**, 645 (1955). — [23] Salazar de Sousa, C.: Arch. franç. Pédiat. **9**, 482 (1952). — [24] Schreier, K.: Klin. Wschr. **33**, 641 (1955). — [25] Smith, C. H.: Blood **13**, 1093 (1958). — [26] Sokal, G., F. Schmid u. M. H. Hörder: Klin. Wschr. **33**, 934 (1955). — [27] Speer, R. J., J. M. Hill, M. Maloney and A. Roberts: J. Lab. clin. Med. **45**, 730 (1955). — [28] Stefanini, M., I. B. Mednicoff, L. Salomon and E. W. Campbell: Clin. Res. Proc. **2**, 61 (1954). — [29] Taylor, W. C., L. C. Grisdale and A. G. Stewart: J. Pediat. **52**, 694 (1958). — [30] Ulin, A. W., S. W. Gollub, H. S. Winchell and E. W. Ehrlich: J. Amer. med. Ass. **168**, 1971 (1958). — [31] Walker, W., and C. A. Neligan: Brit. med. J. **1955**, 681. — [32] Wassner, U. J.: Zbl. Chir. **77**, 513 (1952). — [33] Wexler, I. B., J. B. Pincus, S. Natelson and J. K. Lugovoy: J. clin. Invest. **28**, 474 (1949). — [34] Wintrobe, M. M.: Clinical haematology. Ed. 4, p. 889. Philadelphia: Lea and Febiger 1957. — [35] Zucker, M. B., M. Siegel, E. E. Cliffton, J. W. Bellville, W. S. Howland and C. E. Grossi: J. Lab. clin. Med. **50**, 849 (1957).

Dr. E. Dux, Universitäts-Kinderklinik, Szeged (Ungarn)

BUSCOPAN
COMPOSITUM Kinderzäpfchen

bei schmerzhaften Spasmen im Abdomen

Schachtel mit 2 Stück
Klinikpackung mit 50 Stück
zu 0,0075 g Buscopan (Spasmolytikum)
und 0,1 g phenyldimethylpyrazolon
methylaminomethansulfonsaurem Natrium
(Analgetikum)

C H Boehringer Sohn Ingelheim am Rhein

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany